



## BIOENERGÉTICA DO ACETATO, GLUTAMINA, GLUTAMATO E NEUROPROTEÇÃO

 <https://doi.org/10.56238/levv16n46-052>

Data de submissão: 15/02/2025

Data de publicação: 15/03/2025

### **Júlio César Gomes Graça**

Mestre. Laboratório de Genética Humana e Terapia Celular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.  
jcesarjf@yahoo.com.br  
<http://lattes.cnpq.br/6759572904367981>

### **Marizia Trevizani**

Doutora. Laboratório de Genética Humana e Terapia Celular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil  
marizia\_tr@yahoo.com.br  
<http://lattes.cnpq.br/1543665156752981>

### **Lais Lopardi Leal**

Doutora. Laboratório de Genética Humana e Terapia Celular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil  
lais.lopardi@hotmail.com  
<http://lattes.cnpq.br/7223029548923303>

### **Pedro Henrique Dutra da Silva**

Graduando. Laboratório de Genética Humana e Terapia Celular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil  
pedutra255@gmail.com  
<http://lattes.cnpq.br/2589607207034898>

### **Carlos Magno da Costa Maranduba**

Doutor. Laboratório de Genética Humana e Terapia Celular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil  
carlos.maranduba@ufjf.br  
<http://lattes.cnpq.br/4763153859701731>

### **Fernando de Sá Silva**

Autor correspondente  
Doutor. Departamento de Ciências Básicas da Vida, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares, Governador Valadares, MG, Brasil  
fernando.silva@ufjf.br  
<http://lattes.cnpq.br/5425429447928911>

## RESUMO

O glutamato, aminoácido não-essencial, é um neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (SNC), liberado durante o impulso nervoso. Em situações de patologia cerebral, o acúmulo de glutamato no espaço extracelular causa dano neuronal e, eventualmente, apoptose. Muitos trabalhos



relataram que a citotoxicidade do glutamato está associada a várias doenças neurológicas. Neste contexto, o acetato, um ácido graxo de cadeia curta, pode beneficiar o SNC de forma energética e estrutural. A acetil-coenzima A, forma metabolicamente ativa de acetato, é utilizada como substrato em vias bioquímicas envolvidas no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, além de aumentar a acetilação das histonas, alterando a expressão de genes inflamatórios. Dessa forma, a revisão traz um olhar para a bioenergética do acetato, glutamina glutamato e neuroproteção para o melhor entendimento e tratamento de neuropatologias, como a neuroinflamação e neurodegeneração.

**Palavras-chave:** Acetato. Glutamato. Glutamina. Neurotoxicidade. Neuroproteção.

## 1 INTRODUÇÃO

O glutamato é o aminoácido mais abundante no cérebro dos mamíferos (SARLO e HOLTON, 2021) e age como principal neurotransmissor excitatório do cérebro (ANDERSEN *et al.*, 2021) por meio de receptores pré e pós-sinápticos (CHEN *et al.*, 2023). Em situações caracterizadas por níveis patologicamente elevados de glutamato no meio extracelular, ocorre constante ativação dos receptores pós-sinápticos dependentes de glutamato que, somada à entrada excessiva de cálcio na célula pós-sináptica, pode levar à morte celular e danos ao tecido (GREEN, SANTOS e FONTANA, 2021). Por ser o neurotransmissor excitatório mais comum, a elevação anormal de seus níveis é frequentemente associada a doenças neurodegenerativas, como as de Alzheimer, de Parkinson, de Huntington, bem como isquemia e hipoglicemia (GLASER *et al.*, 2022).

A glutamina é um aminoácido muito comum no sangue e no fluido extracelular do sistema nervoso, onde é o principal precursor de glutamato (ZHANG, HUA e LI, 2024). O metabolismo da glutamina é regulado por duas enzimas: a glutamina sintetase, que catalisa sua síntese a partir de glutamato e amônia, e a glutaminase, que catalisa a hidrólise de glutamina em glutamato (NEWSHOLME *et al.*, 2023).

O acetato é um ácido graxo de cadeia curta (LYMPEROPOULOS, SUSTER e BORGES, 2022) e sua forma metabolicamente ativa é a acetil-coenzima A (acetil-CoA), um metabólito composto de uma molécula de acetato ligada à coenzima A, por meio de uma ligação do tipo tioéster (CAI e TU, 2011). As concentrações de acetato podem aumentar com o consumo de etanol, dieta rica em lipídios, jejum intermitente ou infecção bacteriana aguda, pela hidrólise de acetil-CoA, e desacetilação de histonas, sendo primariamente gerado pela quebra de fibra alimentar por parte da microbiota do intestino (SIVANAND, VINEY e WELLEN, 2018).

Embora a glutamina e o acetato desempenhem funções metabólicas distintas, ambos estão interligados na regulação de processos celulares essenciais, como a síntese de neurotransmissores e a modulação de atividades bioquímicas. O aumento das concentrações de acetato, proveniente da dieta ou de processos metabólicos específicos, pode influenciar a disponibilidade de acetil-CoA, um cofator fundamental para várias vias metabólicas, incluindo a produção de energia e a modulação epigenética. Por sua vez, a glutamina, com sua função precursora do glutamato, está diretamente envolvida no controle do metabolismo neuronal e pode interagir com os efeitos do acetato no sistema nervoso, ilustrando a complexa rede de interações bioquímicas que regulam a homeostase do corpo humano (ZHANG, HUA e LI, 2024).

O acetato e a Acetil-CoA estão relacionados com diversas vias metabólicas, como as de síntese de lipídios, produção de energia e acetilação proteica (BOSE, RAMESH e LOCASALE, 2019). A acetil-CoA é a doadora de acetil para reações de acetilação, síntese de citrato, síntese de colesterol e ácidos graxos, dentre outras funções que envolvem metabolismo ou sinalização celular (CAMPBELL

e WELLEN, 2018). Estudos demonstram uma relação positiva entre acetil-CoA e níveis de acetilação de histonas, implicando que sua concentração influencia também na arquitetura do DNA e a expressão gênica (SIVANAND, VINEY e WELLEN, 2018).

A acetil-CoA participa de vias metabólicas cetogênicas, aumentando o metabolismo energético cerebral, bem como de funções sinápticas, resultando em efeitos neuroprotetores em situações como isquemia cerebral ou hipóxia (JANG *et al.*, 2024). Um exemplo de seus efeitos neuroprotetores são observados na dieta cetogênica, que induz o corpo a utilizar corpos cetônicos como fonte de energia (estado de cetose) (ANDERSON *et al.*, 2021). Por consistir em alimentos com poucos carboidratos e alta concentração de gordura, a dieta cetogênica e, conseqüentemente, o metabolismo cetogênico promove a produção de energia pela oxidação de ácidos graxos na mitocôndria de hepatócitos, com síntese de Acetil-CoA e subsequente liberação de corpos cetônicos na circulação, que alcançam o sistema nervoso central, fornecendo-o energia (RUSEK *et al.*, 2019). Essa forma de dieta é utilizada no tratamento de diversas desordens neurodegenerativas, como exemplo, as doenças de Parkinson e de Alzheimer (GOUGH *et al.*, 2021).

O presente trabalho buscou revisitar, por meio da revisão narrativa, características do metabolismo bioenergético do glutamato, da glutamina e do acetato, para a melhor compreensão do impacto desses em neuropatologias, bem como uma aplicação desses conhecimentos no desenvolvimento de futuros tratamentos clínicos.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

A presente revisão narrativa foi conduzida com o objetivo de sintetizar e analisar a literatura científica disponível sobre os efeitos do glutamato, acetato e glutamina no sistema nervoso central (SNC), com foco nas suas implicações em neuropatologias, como neuroinflamação e neurodegeneração. A revisão visou entender os mecanismos bioquímicos envolvidos na citotoxicidade do glutamato e no potencial neuroprotetor do acetato, particularmente no que se refere à acetilação das histonas e à modulação da expressão de genes inflamatórios. A busca por artigos relevantes foi realizada nas principais bases de dados científicas, incluindo *PubMed*, *Scopus*, *Google Scholar* e *Web of Science*. A seleção foi voltada para artigos que abordaram os efeitos do glutamato, do acetato e da glutamina no SNC, com foco em mecanismos bioquímicos, neuroproteção e neurotoxicidade. Foram incluídos estudos experimentais, observacionais, e revisões, desde que abordassem diretamente os efeitos do glutamato e acetato no contexto de neuropatologias.

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: artigos que investigaram o papel do glutamato como neurotransmissor excitatório no SNC e sua relação com neuropatologias, como neuroinflamação e neurodegeneração, estudos que exploraram os mecanismos bioquímicos do acetato, especialmente sua conversão para acetil-CoA e os efeitos da acetilação das histonas na modulação de

genes inflamatórios, trabalhos que discutiram as implicações do acúmulo de glutamato e os possíveis efeitos terapêuticos do acetato nas doenças neurológicas. Foram excluídos: estudos que não abordaram diretamente a relação entre glutamato, acetato, e doenças neurológicas, artigos que discutiam apenas o efeito de glutamato ou acetato de maneira isolada, sem considerar sua interação no contexto das neuropatologias, trabalhos não publicados em revistas científicas revisadas por pares ou com metodologias questionáveis, como amostras muito pequenas ou sem grupos de controle adequados.

A pesquisa foi realizada utilizando palavras-chave como "glutamato", "acetato", "acetil-CoA", "neuroinflamação", "neurodegeneração", "citotoxicidade do glutamato", "neuroproteção" e "acetilação das histonas". A estratégia de busca foi refinada utilizando filtros de ano de publicação e idioma (artigos publicados em inglês). A busca foi ajustada periodicamente para garantir que artigos relevantes fossem incluídos.

Após a seleção dos estudos e a análise dos dados, as informações foram sintetizadas de maneira narrativa. A revisão enfocou os mecanismos bioquímicos relacionados ao glutamato e ao acetato, explorando as interações entre essas substâncias no SNC e suas implicações para o desenvolvimento e progressão de neuropatologias. A análise qualitativa dos estudos permitiu destacar os principais achados sobre os efeitos citotóxicos do glutamato e os potenciais mecanismos neuroprotetores do acetato, fornecendo uma compreensão mais ampla das possíveis estratégias terapêuticas para doenças neurológicas.

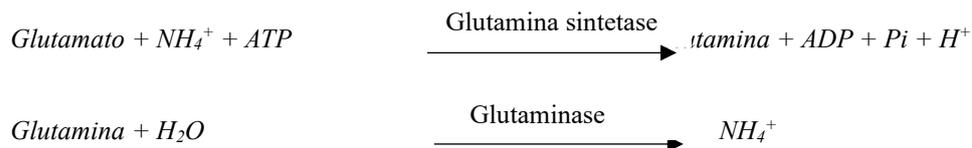
### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 GLUTAMINA, GLUTAMATO E NEUROTOXICIDADE

Os aminoácidos são componentes obrigatórios de todos os meios de cultura de células, haja vista serem o ponto de partida para a síntese de proteínas. Eles são necessários para a proliferação das células e a sua concentração determina a densidade celular máxima alcançável. (FRESHNEY, 2010).

A L-glutamina, um aminoácido não-essencial, é particularmente importante, pois fornece nitrogênio para NAD, NADPH e nucleotídeos, servindo como uma fonte de energia secundária para o metabolismo (LANE, PAX e BENNETT, 1987).

A glutamina é um aminoácido instável que, com o tempo, converte-se em uma forma que não pode ser utilizada pelas células (PASIEKA e MORGAN, 1959). Sua degradação resulta no acúmulo de amônia, a qual pode ter efeito deletério sobre algumas linhagens celulares. Duas enzimas são responsáveis pela síntese de glutamina a partir do glutamato ou, inversamente, sua degradação em glutamato: a glutamina sintetase e a glutaminase, respectivamente (ROWBOTTOM, KEAST e MORTON, 1996; NEWSHOLME, PROCOPIO, *et al.*, 2003), conforme esquema abaixo:



Mediante a conversão de glutamato em glutamina e da utilização da amônia como fonte de nitrogênio, havendo consumo de trifosfato de adenosina (ATP), a glutamina sintetase é a enzima-chave para a síntese da glutamina e para a regulação do metabolismo celular do nitrogênio (NEWSHOLME, LIMA, *et al.*, 2003). Trata-se de uma aminotransferase amplamente distribuída entre os organismos vivos, sendo sua atividade fundamental para a manutenção da vida de micro-organismos e de animais (HISCOCK e PEDERSEN, 2002). Os fatores que regulam a atividade da glutamina sintetase são diversos, tais como glicocorticoides (SANTOS, CAPERUTO e COSTA ROSA, 2007), hormônios tireoidianos (HISCOCK e PEDERSEN, 2002), hormônio do crescimento e insulina (ARDAWI, 1990), resultando em inúmeras funções no organismo (LABOW, SOUBA e ABCOUWER, 2001). No cérebro, é utilizada como um importante agente na redução da concentração de amônia, com consequente desintoxicação e síntese de glutamina para nova síntese de glutamato (ROWBOTTOM, KEAST e MORTON, 1996). No pulmão e no músculo esquelético, é responsável pela manutenção da concentração de glutamina plasmática, sendo essencial em situações patológicas ou de estresse (PINEL *et al.*, 2006). Nos rins, a glutamina sintetase é imprescindível para o controle do metabolismo do nitrogênio e manutenção do pH no organismo (LABOW, SOUBA e ABCOUWER, 2001).

A glutaminase é a enzima que catalisa a hidrólise de glutamina em glutamato e íon amônio. Ela está envolvida em diversos processos metabólicos e pode ser encontrada em bactérias, plantas e animais (RENNIE *et al.*, 2001). Em mamíferos, tal enzima pode ser encontrada sob duas isoformas, uma (menos abundante) no fígado e outra nos demais tecidos, tais como rins, cérebro, leucócitos e trato gastrointestinal. Contudo, a sua forma mais ativa encontra-se principalmente nas mitocôndrias (LABOW, SOUBA e ABCOUWER, 2001). Por meio do glutamato, pode ocorrer a síntese de outros aminoácidos e de antioxidantes como a glutationa (GSH), principal antioxidante celular não-enzimático (LU, 2013).

O glutamato é um neurotransmissor excitatório do SNC, o mais comum em mamíferos (MELDRUM, 2000), sendo armazenado em vesículas nas sinapses. O impulso nervoso causa a liberação de glutamato no neurônio pré-sináptico, o qual, por sua vez, causa a ativação de receptores N-metil D-Aspartato (NMDA) em terminais pós-sinápticos, ocasionando o influxo de cálcio nestas células. As membranas de astrócitos, bem como de neurônios, possuem transportadores de glutamato que retiram rapidamente este aminoácido do espaço extracelular (DANYSZ e PARSONS, 2012; HOLMSETH *et al.*, 2012).

O cálcio é um íon fundamental para as funções fisiológicas dos neurônios, porém em grandes quantidades causa lesão e morte celular (SZYDLOWSKA e TYMIANSKI, 2010). Em situações de patologia cerebral (danos ou doenças), os transportadores podem funcionar de forma reversa e causar a acumulação e concentrações excessivas de glutamato no espaço extracelular. Esta reversão provoca a entrada e acúmulo de íons cálcio nas células, através de receptores NMDA, levando a danos neuronais e eventualmente morte celular (apoptose) (SATTLER e TYMIANSKI, 2001). A citotoxicidade do glutamato, potencialmente letal para neurônios, pode ser causada por: 1) alterações mitocondriais decorrentes de um influxo excessivo e descontrolado de cálcio na célula, ultrapassando a sua capacidade de estocagem, com a subsequente apoptose; 2) amplificação ou superexpressão de fatores de transcrição de genes pró-apoptóticos ou 3) repressão de fatores de transcrição de genes anti-apoptóticos mediada pelo glutamato e pelo cálcio (SATTLER e TYMIANSKI, 2001; ARUNDINE e TYMIANSKI, 2003; CHEN, GUO e KONG, 2012).

A liberação exacerbada de glutamato, por sua vez, gera a morte por citotoxicidade de outras células dando sequência a um ciclo de degeneração no tecido (LAUBE *et al.*, 1997; SZYDLOWSKA e TYMIANSKI, 2010). A citotoxicidade devida a acumulação de glutamato está associada a doenças neurológicas e neurodegenerativas, tais como a doença de Huntington, doença de Alzheimer, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, doença de Parkinson e derrame cerebral ou lesão cerebral traumática (HYND, SCOTT e DODD, 2004; KOSTIC, ZIVKOVIC e STOJANOVIC, 2013), tendo em vista que induz a danos tais como produção de radicais livres, disfunção mitocondrial e morte celular (PAPOUIN *et al.*, 2012). Os principais receptores envolvidos neste processo são os do tipo NMDA, porém os receptores AMPA/Cainato também são ativados, causando o influxo de cálcio, sódio, cloro e água através do gradiente osmótico, causando edema, lise celular e, conseqüentemente, maior liberação de glutamato (STOCCA e VICINI, 1998; CHEN, MUHLHAUSER e YANG, 2003; PAPOUIN *et al.*, 2012).

### 3.2 BIOENERGÉTICA DO ACETATO E NEUROPROTEÇÃO

Neste contexto, o acetato, um ácido graxo de cadeia curta, pode beneficiar o SNC energeticamente e estruturalmente, basicamente, devido à participação de acetil-coenzima A (Acetil-CoA), forma metabolicamente ativa do acetato, em vias bioquímicas envolvidas no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas (AKRAM, 2014).

A acetil-CoA metabolicamente ativa é um precursor importante em numerosos processos biológicos que são fundamentais para o fornecimento de energia mitocondrial, síntese de ácidos graxos e metabolismo lipídico (SCHUG, VANDE VOORDE e GOTTLIEB, 2016). Por exemplo, no citossol de oligodendrocitos, a acetil-CoA é a fonte das unidades de dois átomos de carbono utilizados para o alongamento dos ácidos graxos, que ocorre em paralelo à deposição de mielina (BOURRE *et al.*,

1977). Ela também é utilizada para oxidação no ciclo de Krebs e produção de energia após a condensação com oxaloacetato para formar citrato, bem como na biossíntese de corpos cetônicos, ácidos graxos e colesterol (FUKAO, LOPASCHUK e MITCHELL, 2004; AKRAM, 2014). Além disso, as acetiltransferases empregam acetil-CoA como doador de acetil para reações de acetilação pós-tradução em resíduos de lisina e arginina que podem levar a consequências estruturais e funcionais em proteínas (GLOZAK *et al.*, 2005). A acetilação de proteínas nucleares, como as histonas, pode levar a mudanças arquitônicas da cromatina e, portanto, alterações na expressão gênica (BANNISTER e KOUZARIDES, 2011).

Fontes endógenas de acetato encontradas no SNC, que podem influenciar os níveis de acetato celular, incluem os compostos de aminoácido acetilados (N-acetilaspártato, N-acetilcarnitina, N-acetilcarnosina e N-acetilcisteína), bem como proteínas acetiladas capazes de modular os níveis de acetato celular em resposta à desacetilação proteica regulatória e/ou à degradação proteica (SOLIMAN, PUIG, *et al.*, 2012). Já o acetato de derivação periférica entra na circulação sanguínea e atravessa a barreira hematoencefálica por simples difusão (OLDENDORF, 1973).

De acordo com a Norma Geral Codex para Aditivos Alimentares (NGAA), as principais fontes nutricionais de acetato são alimentos como queijos e outros produtos lácteos, carnes processadas, pão, etanol e carboidratos não digeríveis. Além disso, o acetato pode ser liberado a partir de compostos acetilados no organismo (SCHUG, VANDE VOORDE e GOTTLIEB, 2016).

O acetato é produzido pela maioria das espécies de bactérias intestinais através da fermentação do piruvato via acetil-CoA. Além disso, as bactérias acetogênicas podem produzir acetato a partir de CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub> através da via redutora de Wood-Ljungdahl (SCHUCHMANN e MULLER, 2014). Tais bactérias podem produzir três moléculas de acetato a partir de uma molécula de glicose ou frutose (REY *et al.*, 2010). O acetato é utilizado localmente no intestino, e o restante entra no fígado através da veia porta. De lá, o acetato remanescente é liberado na corrente sanguínea, onde é consumido e oxidado nos tecidos (SCHUCHMANN; MULLER, 2014).

Após a captação celular, existem duas enzimas capazes de utilizar o acetato como substrato: a acetil-CoA sintetase 1, localizada na mitocôndria (ACSS1), e a acetil-CoA sintetase 2 (ACSS2), localizada no nucleocitosol (LUONG *et al.*, 2000; FUJINO *et al.*, 2001). As acetil-CoA-sintetases, por definição, catalisam a ligação dependente de ATP do acetato à CoA para a produção de acetil-CoA, que é um metabolito central entre a glicólise e o ciclo de Krebs, além de um substrato importante para várias outras reações bioquímicas e vias, tais como a da síntese de esteróis, hexosaminas e cetonas (SCHUG, VANDE VOORDE e GOTTLIEB, 2016).

A incorporação de acetato em ácidos graxos envolve três passos enzimáticos: ligação de acetato com CoA para produzir acetil-CoA por ACSS2, carboxilação de acetil-CoA por acetil-CoA carboxilase  $\alpha$  (ACC $\alpha$ , também conhecida como ACC1) e a condensação de acetil-CoA e/ou malonil-CoA pela

sintase de ácidos graxos (KIMURA, FUKUDA e IRITANI, 2005). Por outro lado, a oxidação de acetato no ciclo de Krebs proporciona equivalentes redutores para a produção de energia por fosforilação oxidativa (PUIG, *et al.*, 2012).

Ao todo, esses destinos metabólicos de acetato indicam que quando a oxidação mitocondrial da glicose é comprometida (sob condições de hipoxia ou baixa glicose) ou a disponibilidade de lipídios exógenos é limitada, o acetato pode ser utilizado para gerar acetil-CoA, produzindo energia através do ciclo Krebs e/ou gerando biomassa (SOLIMAN, SMITH, *et al.*, 2012).

A versatilidade da acetil-CoA derivada de acetato estende-se para além de ser um substrato bioenergético e um precursor lipogênico, incluindo também a acetilação de proteínas e metabolitos. Estudos mostraram que o tratamento com acetato, em modelos murinos de neuroinflamação induzida por Lipopolissacarídeo (LPS), foi capaz de inibir a atividade de histonas deacetilases (HDACs), enzimas que catalisam a remoção de grupos acetil de histonas, influenciando diretamente na expressão gênica (SOLIMAN e ROSENBERGER, 2011; BRISSETTE *et al.*, 2012; SOLIMAN, PUIG, *et al.*, 2012; SOLIMAN, SMITH, *et al.*, 2012). Nestes, o tratamento ocasionou aumento da acetilação de histonas, com aumento da atividade de histonas acetiltransferases (HATs). Ocorreu ainda redução da expressão de IL-1 $\beta$ , citocina pró-inflamatória, sugerindo que o tratamento resultou em redução da neuroinflamação (SOLIMAN, SMITH, *et al.*, 2012). Pesquisas que avaliaram o efeito do acetato em modelo de neuroborreliose em ratos encontraram efeitos semelhantes, com redução da ativação de microglia e da expressão cerebral de IL-1 $\beta$  (BRISSETTE *et al.*, 2012). O acetato foi também testado em culturas de microglia estimuladas com LPS. O tratamento reverteu a hipocetilação de histona (H3K9) induzida pelo LPS e reduziu a expressão proteica de IL-6, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  (SOLIMAN, PUIG, *et al.*, 2012).

Contudo, a extensão até a qual a disponibilidade de acetato pode influenciar marcas epigenéticas específicas e níveis globais de acetilação precisa ser determinada. O acetato pode se tornar uma fonte substancial de acetil-CoA celular quando outras fontes de carbono (por exemplo, glicose e glutamina) são limitadas, e a utilização de acetato dependerá da sua disponibilidade, eficiência de absorção e expressão de enzimas capturadoras de acetato (Exemplo, ACSS1 e ACSS2) (SCHUG, VANDE VOORDE e GOTTLIEB, 2016).

Foi demonstrado que a suplementação alimentar com acetato aumenta sua concentração em 17 vezes e de acetil-CoA em 2,2 vezes no cérebro de camundongos (MATHEW *et al.*, 2005). O acetato atravessa a barreira hematoencefálica (DEELCHAND *et al.*, 2009) e é assimilado preferencialmente por astrócitos, antes da ativação de acetil-CoA pela acetil-CoA sintetase (WANIEWSKI e MARTIN, 1998; HALLOWS, LEE e DENU, 2006).

Ao longo dos últimos anos, houve avanços nos estudos do potencial de suplementação dietética de acetato como uma intervenção anti-inflamatória e neuroprotetiva em diferentes modelos de doenças

neuroinflamatórias *in vivo* e *in vitro* (MATHEW *et al.*, 2005; ARUN *et al.*, 2010; SOLIMAN e ROSENBERGER, 2011; SOLIMAN *et al.*, 2012; BHATT *et al.*, 2013; SMITH *et al.*, 2014; SINGH *et al.*, 2016). Um ponto crucial em relação a essa suplementação é a sua segurança e tolerabilidade. A este respeito, a administração parenteral e oral em animais não foi associada a toxicidades ou alterações comportamentais analisadas em cães (BAILEY, HEATH e MILES, 1989; BAILEY, HAYMOND e MILES, 1991), camundongos (BAILEY, MILES e HAYMOND, 1993) ou ratos (SOLIMAN e ROSENBERGER, 2011; SOLIMAN, SMITH, *et al.*, 2012).

O acetato pode aumentar os níveis de acetil-CoA e abastecer duas reservas energéticas no SNC. Especula-se que a energia gerada como resultado do metabolismo mitocondrial de acetil-CoA seja armazenada na forma de fosfocreatinina (PCr) (BHATT *et al.*, 2013) e, quando requerida, é rapidamente convertida em ATP (MEYER *et al.*, 1984). A PCr se mostrou neuroprotetora em modelos animais (ARUN *et al.*, 2010) e o aumento de seu estoque neuronal protege os neurônios contra danos por hipóxia, toxicidade induzida por glutamato e por  $\beta$ -amiloide (BREWER e WALLIMANN, 2000; BALESTRINO *et al.*, 2002).

Outra hipótese é apoiada na ação de corpos cetônicos (acetoacetato e beta-hidroxibutirato), que são sintetizados no fígado a partir da acetil-CoA gerada pela beta-oxidação de ácidos graxos, quando os níveis de acetil-CoA excedem a capacidade de utilização no ciclo dos ácidos tricarbóxicos (JAWORSKI, NAMBOODIRI e MOFFETT, 2016). A dieta cetogênica, uma dieta rica em lipídios, moderada em proteínas e baixa em carboidratos, imita o jejum e aumenta significativamente as concentrações séricas de beta-hidroxibutirato e acetoacetato (HARTMAN e VINING, 2007). Recentes estudos mostram que os corpos cetônicos e seus componentes tem efeito neuroprotetor para doenças neurológicas agudas e crônicas, particularmente no tratamento de epilepsia em crianças, patologias relacionadas com a deficiência das enzimas GLUT-1, piruvato desidrogenase e defeitos da glicólise cerebral (HARTMAN e VINING, 2007; KIM e RHO, 2008; NEI *et al.*, 2014). A dieta cetogênica é considerada segura porque os níveis de cetona são auto-limitantes, uma vez que os corpos cetônicos em excesso são excretados na urina (JAWORSKI, NAMBOODIRI e MOFFETT, 2016).

O mecanismo pelo qual a dieta cetogênica leva à redução das crises epilépticas ainda não está esclarecido; sugere-se que a oferta excessiva de gorduras é capaz de manter o mecanismo metabólico de inanição, pois nesta situação, este macronutriente é utilizado como fonte energética no lugar da gordura estocada, criando e mantendo um estado de cetose (PRASAD, STAFSTROM e HOLMES, 1996). O efeito sedativo dos corpos cetônicos (acetoacetato e  $\beta$ -hidroxibutirato), a concentração destes no plasma, o grau de acidose, a desidratação parcial, a mudança na concentração lipídica e a adaptação metabólica energética do cérebro decorrentes desta cetose seriam os principais fatores envolvidos e responsáveis pelo controle das crises (SWINK, VINING e FREEMAN, 1997; KATYAL *et al.*, 2000).

A demonstração de que o SNC é capaz de metabolizar corpos cetônicos sugere que estes possam estar relacionados com o efeito desta dieta (OWEN *et al.*, 1967). Os corpos cetônicos contribuem não só como fonte de energia para o cérebro, mas também para constituintes cerebrais dependentes de glicose (GABA e glutamato). Como a oxidação de ácidos graxos produz uma grande quantidade de ATP, sugere-se que o aumento das reservas energéticas cerebrais seja um fator protetor contra as crises (WHELESS, BAUMGARTNER e GHANBARI, 2001).

Outra molécula relacionada ao estoque de energia é o N-acetilaspártato (NAA). Estudos recentes, muitos deles voltados para a esclerose múltipla (EM), têm mostrado a importância energética e estrutural do NAA na neuroproteção. Isto é interessante, uma vez que o excesso de glutamato na EM causa citotoxicidade em neurônios, conforme já mencionado, e a via para a formação de NAA se utiliza desse glutamato disponível. A acetilação do aspártato pela enzima neuronal aspártato N-acetiltransferase resulta na formação de NAA, que é exportado pela mitocôndria. A formação de NAA favorece a conversão do glutamato em  $\alpha$ -cetoglutarato, que é um mecanismo em neurônios para contornar a lenta reação da citrato sintase no ciclo do ácido tricarbóxico. Os níveis de NAA são considerados como um marcador da função mitocondrial e integridade axonal (YUDKOFF *et al.*, 1994; CAMBRON *et al.*, 2012). O NAA produzido nas mitocôndrias axonais é liberado no espaço extracelular e captado pelos oligodendrócitos para a manutenção da mielina (ANDO *et al.*, 2003). Nos oligodendrócitos, a aspártatoilase cliva a porção acetato do NAA para utilização na síntese de ácidos graxos e esteroides que são utilizados como blocos de construção para a síntese de lipídios de mielina (MOFFETT *et al.*, 2007). Os axônios que perdem sua bainha de mielina são propensos à degeneração, como ocorre na EM (IRVINE e BLAKEMORE, 2008). Cria-se então um ciclo de diminuição da presença de glutamato, eficiência energética e produção da mielina, tendo o acetato como principal componente neuroprotetor.

Por último, de acordo com a literatura, o acetato promove diminuição do ciclo-celular e, conseqüentemente, a diminuição da proliferação celular (MATSUKI *et al.*, 2013; LONG *et al.*, 2015). Matsuki e colaboradores (2013) mostraram que o acetato é um dos principais responsáveis pela repressão transcricional dos genes de ciclina D1 e ciclina E1 em células do epitélio intestinal. Tais ciclinas são essenciais para a progressão do ponto de checagem G1/S no ciclo celular, de modo que sua repressão ocasiona o bloqueio da proliferação celular. Este processo também está intimamente ligado à diferenciação celular, o que compete com a proliferação celular (MATSUKI *et al.*, 2013). Nesse sentido o acetato pode atuar na neuroproteção mais pela diferenciação ou manutenção da integridade celular do que pela proliferação celular (LONG *et al.*, 2015).



#### 4 CONCLUSÃO

Em conclusão, o equilíbrio entre glutamato e acetato no sistema nervoso central desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase cerebral. Enquanto o excesso de glutamato pode ser tóxico e está associado a diversas neuropatologias, o acetato, por meio de sua forma ativa, a acetil-CoA, regula a bioenergética celular e tecidual, modula processos epigenéticos e participa da formação de mielina, de modo a poder contribuir para a neuroproteção. A compreensão mais aprofundada das interações entre glutamina, glutamato e acetato, bem como a bioenergética-estrutural desses compostos, abre novas perspectivas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas voltadas para o tratamento de doenças neurológicas, como a neuroinflamação e a neurodegeneração.



## REFERÊNCIAS

- AGHOLME, L.; LINDSTROM, T.; KAGEDAL, K.; MARCUSSON, J.; HALLBECK, M. An in vitro model for neuroscience: differentiation of SH-SY5Y cells into cells with morphological and biochemical characteristics of mature neurons. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 20, n. 4, p. 1069-1082, 2010. DOI: 10.3233/JAD-2010-091363
- AKRAM, M. Citric acid cycle and role of its intermediates in metabolism. *Cell Biochemistry and Biophysics*, v. 68, n. 3, p. 475-478, 2014. DOI: 10.1007/s12013-013-9750-1
- ANDERSEN, J. V.; MARKUSSEN, K. H.; JAKOBSEN, E.; SCHOUSBOE, A.; WAAGEPETERSEN, H. S.; ROSENBERG, P. A.; ALDANA, B. I. Glutamate metabolism and recycling at the excitatory synapse in health and neurodegeneration. *Neuropharmacology*, v. 196, 108719, 2021. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108719
- ANDERSON, J. C.; MATTAR, S. G.; GREENWAY, F. L.; LINDQUIST, R. J. Measuring ketone bodies for the monitoring of pathologic and therapeutic ketosis. *Obesity Science & Practice*, v. 7, n. 5, p. 646-656, 2021. DOI: 10.1002/osp4.516
- ANDO, S.; TANAKA, Y.; TOYODA, Y.; KON, K. Turnover of myelin lipids in aging brain. *Neurochemical Research*, v. 28, n. 1, p. 5-13, 2003. DOI: 10.1023/A:1021635826032
- ARDAWI, M. S. Glutamine-synthesizing activity in lungs of fed, starved, acidotic, diabetic, injured and septic rats. *The Biochemical Journal*, v. 270, n. 3, p. 829-832, 1990. DOI: 10.1042/bj2700829
- ARUN, P.; ARIYANNUR, P. S.; MOFFETT, J. R.; XING, G.; HAMILTON, K.; GRUNBERG, N. E.; IVES, J. A.; NAMBOODIRI, A. M. Metabolic acetate therapy for the treatment of traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, v. 27, n. 1, p. 293-298, 2010. DOI: 10.1089/neu.2009.0994
- ARUNDINE, M.; TYMIANSKI, M. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity. *Cell Calcium*, v. 34, n. 4-5, p. 325-337, 2003. DOI: 10.1016/S0143-4160(03)00141-6
- BAILEY, J. W.; HAYMOND, M. W.; MILES, J. M. Triacetin: a potential parenteral nutrient. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, v. 15, n. 1, p. 32-36, 1991. DOI: 10.1177/014860719101500132
- BAILEY, J. W.; HEATH, H., 3RD; MILES, J. M. Calcium, magnesium, and phosphorus metabolism in dogs given intravenous triacetin. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 49, n. 2, p. 385-388, 1989. DOI: 10.1093/ajcn/49.2.385
- BAILEY, J. W.; MILES, J. M.; HAYMOND, M. W. Effect of parenteral administration of short-chain triglycerides on leucine metabolism. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 58, n. 6, p. 912-916, 1993. DOI: 10.1093/ajcn/58.6.912
- BAIN, G.; KITCHENS, D.; YAO, M.; HUETTNER, J. E.; GOTTLIEB, D. I. Embryonic stem cells express neuronal properties in vitro. *Developmental Biology*, v. 168, n. 2, p. 342-357, 1995. DOI: 10.1006/dbio.1995.1085
- BAL-PRICE, A. K.; SUNOL, C.; WEISS, D. G.; VAN VLIET, E.; WESTERINK, R. H.; COSTA, L. G. Application of in vitro neurotoxicity testing for regulatory purposes: Symposium III summary and research needs. *Neurotoxicology*, v. 29, n. 3, p. 520-531, 2008. DOI: 10.1016/j.neuro.2008.02.008

BALESTRINO, M.; LENSMAN, M.; PARODI, M.; PERASSO, L.; REBAUDO, R.; MELANI, R.; POLENOV, S.; CUPELLO, A. Role of creatine and phosphocreatine in neuronal protection from anoxic and ischemic damage. *Amino Acids*, v. 23, n. 1-3, p. 221-229, 2002. DOI: 10.1007/s00726-001-0133-3

BANNISTER, A. J.; KOUZARIDES, T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Research*, v. 21, n. 3, p. 381-395, 2011. DOI: 10.1038/cr.2011.22

BHATT, D. P.; HOUDEK, H. M.; WATT, J. A.; ROSENBERGER, T. A. Acetate supplementation increases brain phosphocreatine and reduces AMP levels with no effect on mitochondrial biogenesis. *Neurochemistry International*, v. 62, n. 3, p. 296-305, 2013. DOI: 10.1016/j.neuint.2013.01.004

BIEDLER, J. L.; ROFFLER-TARLOV, S.; SCHACHNER, M.; FREEDMAN, L. S. Multiple neurotransmitter synthesis by human neuroblastoma cell lines and clones. *Cancer Research*, v. 38, n. 11, p. 3751-3757, 1978.

BOSE, S.; RAMESH, V.; LOCASALE, J. W. Acetate metabolism in physiology, cancer, and beyond. *Trends in Cell Biology*, v. 29, n. 9, p. 695-703, 2019. DOI: 10.1016/j.tcb.2019.05.005

BOURRE, J. M.; PATURNEAU-JOUAS, M. Y.; DAUDU, O. L.; BAUMANN, N. A. Lignoceric acid biosynthesis in the developing brain: activities of mitochondrial acetyl-CoA-dependent synthesis and microsomal malonyl-CoA chain-elongating system in relation to myelination: comparison between normal mouse and dysmyelinating mutants (quaking and jimpy). *European Journal of Biochemistry*, v. 72, n. 1, p. 41-47, 1977. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1977.tb11222.x

BREWER, G. J.; WALLIMANN, T. W. Protective effect of the energy precursor creatine against toxicity of glutamate and beta-amyloid in rat hippocampal neurons. *Journal of Neurochemistry*, v. 74, n. 5, p. 1968-1978, 2000. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2000.0741968.x

BRISSETTE, C. A.; HOUDEK, H. M.; FLODEN, A. M.; ROSENBERGER, T. A. Acetate supplementation reduces microglia activation and brain interleukin-1beta levels in a rat model of Lyme neuroborreliosis. *Journal of Neuroinflammation*, v. 9, 249, 2012. DOI: 10.1186/1742-2094-9-249

BROWN, D.; BOULEY, R.; PAUNESCU, T. G.; BRETON, S.; LU, H. A. New insights into the dynamic regulation of water and acid-base balance by renal epithelial cells. *American Journal of Physiology: Cell Physiology*, v. 302, n. 10, p. C1421-C1433, 2012. DOI: 10.1152/ajpcell.00085.2012

CAI, L.; TU, B. P. On acetyl-CoA as a gauge of cellular metabolic state. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, v. 76, p. 195-202, 2011. DOI: 10.1101/sqb.2011.76.010769

CAMBRON, M.; D'HAESELEER, M.; LAUREYS, G.; CLINCKERS, R.; DEBRUYNE, J.; DE KEYSER, J. White-matter astrocytes, axonal energy metabolism, and axonal degeneration in multiple sclerosis. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, v. 32, n. 3, p. 413-424, 2012. DOI: 10.1038/jcbfm.2011.193

CAMPBELL, S. L.; WELLEN, K. E. Metabolic signaling to the nucleus in cancer. *Molecular Cell*, v. 71, n. 3, p. 398-408, 2018. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.07.015

CARREL, A.; BURROWS, M. T. Cultivation of tissues in vitro and its technique. *The Journal of Experimental Medicine*, v. 13, n. 3, p. 387-396, 1911. DOI: 10.1084/jem.13.3.387



CARREL, A.; INGBRIGTSEN, R. The production of antibodies by tissues living outside of the organism. *The Journal of Experimental Medicine*, v. 15, n. 3, p. 287-291, 1912. DOI: 10.1001/jama.1912.04260020161014

CHEN, L.; MUHLHAUSER, M.; YANG, C. R. Glycine transporter-1 blockade potentiates NMDA-mediated responses in rat prefrontal cortical neurons in vitro and in vivo. *Journal of Neurophysiology*, v. 89, n. 2, p. 691-703, 2003. DOI: 10.1152/jn.00680.2002

CHEN, T.-S.; HUANG, T.-H.; LAI, M.-C.; HUANG, C.-W. The role of glutamate receptors in epilepsy. *Biomedicines*, v. 11, n. 3, 783, 2023. DOI: 10.3390/biomedicines11030783

CHEN, X.; GUO, C.; KONG, J. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Neural Regeneration Research*, v. 7, n. 5, p. 376-385, 2012. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.05.009

CHOONG, P. F.; MARTIN, T. J.; NG, K. W. Effects of ascorbic acid, calcitriol, and retinoic acid on the differentiation of preosteoblasts. *Journal of Orthopaedic Research*, v. 11, n. 5, p. 638-647, 1993. DOI: 10.1002/jor.1100110505

CONROY, W. G.; BERG, D. K. Neurons can maintain multiple classes of nicotinic acetylcholine receptors distinguished by different subunit compositions. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 270, n. 9, p. 4424-4431, 1995. DOI: 10.1074/jbc.270.9.4424

CORDEIRO, M. M.; DONG, Z.; KANEKO, T.; ZHANG, Z.; MIYAZAWA, M.; SHI, S.; SMITH, A. J.; NOR, J. E. Dental pulp tissue engineering with stem cells from exfoliated deciduous teeth. *Journal of Endodontics*, v. 34, n. 8, p. 962-969, 2008. DOI: 10.1016/j.joen.2008.04.009

DANYSZ, W.; PARSONS, C. G. Alzheimer's disease, beta-amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine—searching for the connections. *British Journal of Pharmacology*, v. 167, n. 2, p. 324-352, 2012. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.02057.x

DE SA SILVA, F.; ALMEIDA, P. N.; RETTORE, J. V.; MARANDUBA, C. P.; DE SOUZA, C. M.; DE SOUZA, G. T.; ZANETTE, R. S.; MIYAGI, S. P.; SANTOS, M. O.; MARQUES, M. M.; MARANDUBA, C. M. Toward personalized cell therapies by using stem cells: seven relevant topics for safety and success in stem cell therapy. *Journal of Biomedicine & Biotechnology*, v. 2012, 758102, 2012. DOI: 10.1155/2012/758102

DEELCHAND, D. K.; SHESTOV, A. A.; KOSKI, D. M.; UGURBIL, K.; HENRY, P. G. Acetate transport and utilization in the rat brain. *Journal of Neurochemistry*, v. 109, suppl. 1, p. 46-54, 2009. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.05895.x

DWANE, S.; DURACK, E.; KIELY, P. A. Optimising parameters for the differentiation of SH-SY5Y cells to study cell adhesion and cell migration. *BMC Research Notes*, v. 6, 366, 2013. DOI: 10.1186/1756-0500-6-366

EAGLE, H. The specific amino acid requirements of a human carcinoma cell (Strain HeLa) in tissue culture. *The Journal of Experimental Medicine*, v. 102, n. 1, p. 37-48, 1955. DOI: 10.1084/jem.102.1.37

EAGLE, H.; OYAMA, V. I.; LEVY, M.; HORTON, C. L.; FLEISCHMAN, R. The growth response of mammalian cells in tissue culture to L-glutamine and L-glutamic acid. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 218, n. 2, p. 607-616, 1956.

EBELING, A. H. The effect of the variation in the osmotic tension and of the dilution of culture media on the cell proliferation of connective tissue. *The Journal of Experimental Medicine*, v. 20, n. 2, p. 130-139, 1914. DOI: 10.1084/jem.20.2.130

EDSJO, A.; HOLMQUIST, L.; PAHLMAN, S. Neuroblastoma as an experimental model for neuronal differentiation and hypoxia-induced tumor cell dedifferentiation. *Seminars in Cancer Biology*, v. 17, n. 3, p. 248-256, 2007. DOI: 10.1016/j.semcancer.2006.04.005

FOOT, N. C. The growth of chicken bone marrow in vitro and its bearing on hematogenesis in adult life. *The Journal of Experimental Medicine*, v. 17, n. 1, p. 43-60, 1913. DOI: 10.1084/jem.17.1.43

FORAN, E.; TROTTI, D. Glutamate transporters and the excitotoxic path to motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Antioxidants & Redox Signaling*, v. 11, n. 7, p. 1587-1602, 2009. DOI: 10.1089/ars.2009.2444

FUJINO, T.; KONDO, J.; ISHIKAWA, M.; MORIKAWA, K.; YAMAMOTO, T. T. Acetyl-CoA synthetase 2, a mitochondrial matrix enzyme involved in the oxidation of acetate. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 276, n. 14, p. 11420-11426, 2001. DOI: 10.1074/jbc.M008782200

FUKAO, T.; LOPASCHUK, G. D.; MITCHELL, G. A. Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, v. 70, n. 3, p. 243-251, 2004. DOI: 10.1016/j.plefa.2003.11.001

GERVOIS, P.; WOLFS, E.; DILLEN, Y.; HILKENS, P.; RATAJCZAK, J.; DRIESEN, R. B.; VANGANSEWINKEL, T.; BRONCKAERS, A.; BRONE, B.; STRUYS, T.; LAMBRICHTS, I. Paracrine maturation and migration of SH-SY5Y cells by dental pulp stem cells. *Journal of Dental Research*, v. 96, n. 6, p. 654-662, 2017. DOI: 10.1177/0022034517690491

GILANY, K.; VAN ELZEN, R.; MOUS, K.; COEN, E.; VAN DONGEN, W.; VANDAMME, S.; GEVAERT, K.; TIMMERMAN, E.; VANDEKERCKHOVE, J.; DEWILDE, S.; VAN OSTADE, X.; MOENS, L. The proteome of the human neuroblastoma cell line SH-SY5Y: an enlarged proteome. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1784, n. 7-8, p. 983-985, 2008. DOI: 10.1016/j.bbapap.2008.03.003

GIORDANO, G.; LA MONACA, G.; ANNIBALI, S.; CICONETTI, A.; OTTOLENGHI, L. Stem cells from oral niches: a review. *Annali di Stomatologia*, v. 2, n. 1-2, p. 3-8, 2011.

GLASER, T.; SILVA, J. B.; JUVENAL, G. A.; MAIOLINI, P. N.; TURRINI, N.; PETIZ, L. L.; MARQUES, L. B.; RIBEIRO, D. E.; YE, Q.; TANG, Y.; ULRICH, H. Various facets of excitotoxicity. *Exploration of Neuroprotective Therapy*, v. 2, p. 36-64, 2022. DOI: 10.37349/ent.2022.00017

GLOZAK, M. A.; SENGUPTA, N.; ZHANG, X.; SETO, E. Acetylation and deacetylation of non-histone proteins. *Gene*, v. 363, p. 15-23, 2005. DOI: 10.1016/j.gene.2005.09.010

GOUGH, S. M.; CASELLA, A.; ORTEGA, K. J.; HACKAM, A. S. Neuroprotection by the ketogenic diet: evidence and controversies. *Frontiers in Nutrition*, v. 8, 782657, 2021. DOI: 10.3389/fnut.2021.782657

GRABACKA, M.; PIERZCHALSKA, M.; DEAN, M.; REISS, K. Regulation of ketone body metabolism and the role of PPARalpha. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 17, n. 12, 2093, 2016. DOI: 10.3390/ijms17122093

GREEN, J. L.; SANTOS, W. F.; FONTANA, A. C. K. Role of glutamate excitotoxicity and glutamate transporter EAAT2 in epilepsy: opportunities for novel therapeutics development. *Biochemical Pharmacology*, v. 193, 114786, 2021. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114786

HALLOWS, W. C.; LEE, S.; DENU, J. M. Sirtuins deacetylate and activate mammalian acetyl-CoA synthetases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 103, n. 27, p. 10230-10235, 2006. DOI: 10.1073/pnas.0604392103

HARTMAN, A. L.; VINING, E. P. Clinical aspects of the ketogenic diet. *Epilepsia*, v. 48, n. 1, p. 31-42, 2007. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.00914.x

HISCOCK, N.; PEDERSEN, B. K. Exercise-induced immunodepression—plasma glutamine is not the link. *Journal of Applied Physiology*, v. 93, n. 3, p. 813-822, 2002. DOI: 10.1152/jappphysiol.00048.2002

HOLMSETH, S.; DEHNES, Y.; HUANG, Y. H.; FOLLIN-ARBELET, V. V.; GRUTLE, N. J.; MYLONAKOU, M. N.; PLACHEZ, C.; ZHOU, Y.; FURNESS, D. N.; BERGLES, D. E.; LEHRE, K. P.; DANBOLT, N. C. The density of EAAC1 (EAAT3) glutamate transporters expressed by neurons in the mammalian CNS. *The Journal of Neuroscience*, v. 32, n. 17, p. 6000-6013, 2012. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5347-11.2012

HYND, M. R.; SCOTT, H. L.; DODD, P. R. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*, v. 45, n. 5, p. 583-595, 2004. DOI: 10.1016/j.neuint.2004.03.007

IRVINE, K. A.; BLAKEMORE, W. F. Remyelination protects axons from demyelination-associated axon degeneration. *Brain*, v. 131, n. 6, p. 1464-1477, 2008. DOI: 10.1093/brain/awn080

JANG, J.; KIM, S. R.; LEE, J. E.; LEE, S.; SON, H. J.; CHOE, W.; YOON, K.-S.; KIM, S. S.; YEO, E.-J.; KANG, I. Molecular mechanisms of neuroprotection by ketone bodies and ketogenic diet in cerebral ischemia and neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 1, 124, 2024. DOI: 10.3390/ijms25010124

JAWORSKI, D. M.; NAMBOODIRI, A. M.; MOFFETT, J. R. Acetate as a metabolic and epigenetic modifier of cancer therapy. *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 117, n. 3, p. 574-588, 2016. DOI: 10.1002/jcb.25305

KATYAL, N. G.; KOEHLER, A. N.; MCGHEE, B.; FOLEY, C. M.; CRUMRINE, P. K. The ketogenic diet in refractory epilepsy: the experience of Children's Hospital of Pittsburgh. *Clinical Pediatrics*, v. 39, n. 3, p. 153-159, 2000. DOI: 10.1177/000992280003900303

KIM, D. Y.; RHO, J. M. The ketogenic diet and epilepsy. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, v. 11, n. 2, p. 113-120, 2008. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3282f44c06

KIMURA, T.; FUKUDA, H.; IRITANI, N. Labeled acetate incorporation into lipids and lipid elimination after oral administration in rat liver and adipose tissue. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, v. 51, n. 2, p. 104-109, 2005. DOI: 10.3177/jnsv.51.104

KOSTIC, M.; ZIVKOVIC, N.; STOJANOVIC, I. Multiple sclerosis and glutamate excitotoxicity. *Reviews in the Neurosciences*, v. 24, n. 1, p. 71-88, 2013. DOI: 10.1515/revneuro-2012-0062

KOVALEVICH, J.; LANGFORD, D. Considerations for the use of SH-SY5Y neuroblastoma cells in neurobiology. *Methods in Molecular Biology*, v. 1078, p. 9-21, 2013. DOI: 10.1007/978-1-62703-640-5\_2

KRITIS, A. A.; STAMOULA, E. G.; PANISKAKI, K. A.; VAVILIS, T. D. Researching glutamate-induced cytotoxicity in different cell lines: a comparative/collective analysis/study. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 9, 91, 2015. DOI: 10.3389/fncel.2015.00091

LABOW, B. I.; SOUBA, W. W.; ABCOUWER, S. F. Mechanisms governing the expression of the enzymes of glutamine metabolism—glutaminase and glutamine synthetase. *The Journal of Nutrition*, v. 131, n. 9, p. 2467S-2474S, 2001. DOI: 10.1093/jn/131.9.2467S

LANE, C. A.; PAX, R. A.; BENNETT, J. L. L-glutamine: an amino acid required for maintenance of the tegumental membrane potential of *Schistosoma mansoni*. *Parasitology*, v. 94, n. 2, p. 233-242, 1987. DOI: 10.1017/S0031182000053919

LAUBE, B.; HIRAI, H.; STURGESS, M.; BETZ, H.; KUHSE, J. Molecular determinants of agonist discrimination by NMDA receptor subunits: analysis of the glutamate binding site on the NR2B subunit. *Neuron*, v. 18, n. 3, p. 493-503, 1997. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)81249-0

LONG, P. M.; TIGHE, S. W.; DRISCOLL, H. E.; FORTNER, K. A.; VIAPIANO, M. S.; JAWORSKI, D. M. Acetate supplementation as a means of inducing glioblastoma stem-like cell growth arrest. *Journal of Cellular Physiology*, v. 230, n. 8, p. 1929-1943, 2015. DOI: 10.1002/jcp.24927

LOPES, F. M.; LONDERO, G. F.; DE MEDEIROS, L. M.; DA MOTTA, L. L.; BEHR, G. A.; DE OLIVEIRA, V. A.; IBRAHIM, M.; MOREIRA, J. C.; PORCIUNCULA, L. O.; DA ROCHA, J. B.; KLAMT, F. Evaluation of the neurotoxic/neuroprotective role of organoselenides using differentiated human neuroblastoma SH-SY5Y cell line challenged with 6-hydroxydopamine. *Neurotoxicity Research*, v. 22, n. 2, p. 138-149, 2012. DOI: 10.1007/s12640-012-9311-1

LOPES, F. M.; SCHRODER, R.; DA FROTA, M. L., JR.; ZANOTTO-FILHO, A.; MULLER, C. B.; PIRES, A. S.; MEURER, R. T.; COLPO, G. D.; GELAIN, D. P.; KAPCZINSKI, F.; MOREIRA, J. C.; FERNANDES, M. C.; KLAMT, F. Comparison between proliferative and neuron-like SH-SY5Y cells as an in vitro model for Parkinson disease studies. *Brain Research*, v. 1337, p. 85-94, 2010. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.03.102

LOPEZ, M.; TOVAR, S.; VAZQUEZ, M. J.; NOGUEIRAS, R.; SENARIS, R.; DIEGUEZ, C. Sensing the fat: fatty acid metabolism in the hypothalamus and the melanocortin system. *Peptides*, v. 26, n. 10, p. 1753-1758, 2005. DOI: 10.1016/j.peptides.2004.11.025

LU, S.; LU, C.; HAN, Q.; LI, J.; DU, Z.; LIAO, L.; ZHAO, R. C. Adipose-derived mesenchymal stem cells protect PC12 cells from glutamate excitotoxicity-induced apoptosis by upregulation of XIAP through PI3-K/Akt activation. *Toxicology*, v. 279, n. 1-3, p. 189-195, 2011. DOI: 10.1016/j.tox.2010.10.011

LU, S. C. Glutathione synthesis. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1830, n. 5, p. 3143-3153, 2013.

LUONG, A.; HANNAH, V. C.; BROWN, M. S.; GOLDSTEIN, J. L. Molecular characterization of human acetyl-CoA synthetase, an enzyme regulated by sterol regulatory element-binding proteins. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 275, n. 34, p. 26458-26466, 2000. DOI: 10.1074/jbc.M004160200

LUPTON, J. R.; KURTZ, P. P. Relationship of colonic luminal short-chain fatty acids and pH to in vivo cell proliferation in rats. *The Journal of Nutrition*, v. 123, n. 9, p. 1522-1530, 1993. DOI: 10.1093/jn/123.9.1522

LYMPEPOPOULOS, A.; SUSTER, M. S.; BORGES, J. I. Short-chain fatty acid receptors and cardiovascular function. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 6, 3303, 2022. DOI: 10.3390/ijms23063303

MADHAVARAO, C. N.; ARUN, P.; MOFFETT, J. R.; SZUCS, S.; SURENDRAN, S.; MATALON, R.; GARBERN, J.; HRISTOVA, D.; JOHNSON, A.; JIANG, W.; NAMBOODIRI, M. A. Defective N-acetylaspartate catabolism reduces brain acetate levels and myelin lipid synthesis in Canavan's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 102, n. 14, p. 5221-5226, 2005. DOI: 10.1073/pnas.0409184102

MALIK, M. A.; BLUSZTAJN, J. K.; GREENWOOD, C. E. Nutrients as trophic factors in neurons and the central nervous system: role of retinoic acid. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 11, n. 1, p. 2-13, 2000. DOI: 10.1016/S0955-2863(99)00066-2

MALLADI, P.; XU, Y.; YANG, G. P.; LONGAKER, M. T. Functions of vitamin D, retinoic acid, and dexamethasone in mouse adipose-derived mesenchymal cells. *Tissue Engineering*, v. 12, n. 7, p. 2031-2040, 2006. DOI: 10.1089/ten.2006.12.2031

MARIN-HUSSTEGE, M.; MUGGIRONI, M.; LIU, A.; CASACCIA-BONNEFIL, P. Histone deacetylase activity is necessary for oligodendrocyte lineage progression. *The Journal of Neuroscience*, v. 22, n. 23, p. 10333-10345, 2002. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-23-10333.2002

MARK, M.; GHYSELINCK, N. B.; CHAMBON, P. Function of retinoid nuclear receptors: lessons from genetic and pharmacological dissections of the retinoic acid signaling pathway during mouse embryogenesis. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, v. 46, p. 451-480, 2006. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141156

MARKS, P. A.; RICHON, V. M.; RIFKIND, R. A. Histone deacetylase inhibitors: inducers of differentiation or apoptosis of transformed cells. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 92, n. 15, p. 1210-1216, 2000. DOI: 10.1093/jnci/92.15.1210

MATHEW, R.; ARUN, P.; MADHAVARAO, C. N.; MOFFETT, J. R.; NAMBOODIRI, M. A. Progress toward acetate supplementation therapy for Canavan disease: glyceryl triacetate administration increases acetate, but not N-acetylaspartate, levels in brain. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 315, n. 1, p. 297-303, 2005. DOI: 10.1124/jpet.105.087536

MATSUKI, T.; PEDRON, T.; REGNAULT, B.; MULET, C.; HARA, T.; SANSONETTI, P. J. Epithelial cell proliferation arrest induced by lactate and acetate from *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium breve*. *PloS One*, v. 8, n. 4, e63053, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0063053

MELDRUM, B. S. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *The Journal of Nutrition*, v. 130, n. 4S, p. 1007S-1015S, 2000. DOI: 10.1093/jn/130.4.1007S

MIURA, M.; GRONTHOS, S.; ZHAO, M.; LU, B.; FISHER, L. W.; ROBEY, P. G.; SHI, S. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 100, n. 10, p. 5807-5812, 2003. DOI: 10.1073/pnas.0937635100



MOFFETT, J. R.; ROSS, B.; ARUN, P.; MADHAVARAO, C. N.; NAMBOODIRI, A. M. N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Progress in Neurobiology*, v. 81, n. 2, p. 89-131, 2007. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2006.12.003

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, v. 65, n. 1-2, p. 55-63, 1983. DOI: 10.1016/0022-1759(83)90303-4

NEI, M.; NGO, L.; SIRVEN, J. I.; SPERLING, M. R. Ketogenic diet in adolescents and adults with epilepsy. *Seizure*, v. 23, n. 6, p. 439-442, 2014. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.02.015

NEWSHOLME, P.; DINIZ, V. L. S.; DODD, G. T.; CRUZAT, V. Glutamine metabolism and optimal immune and CNS function. *Proceedings of the Nutrition Society*, v. 82, n. 1, p. 22-31, 2023. DOI: 10.1017/S0029665122002749

NEWSHOLME, P.; LIMA, M. M.; PROCOPIO, J.; PITHON-CURI, T. C.; DOI, S. Q.; BAZOTTE, R. B.; CURI, R. Glutamine and glutamate as vital metabolites. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 36, n. 2, p. 153-163, 2003. DOI: 10.1590/S0100-879X2003000200002

NEWSHOLME, P.; PROCOPIO, J.; LIMA, M. M.; PITHON-CURI, T. C.; CURI, R. Glutamine and glutamate—their central role in cell metabolism and function. *Cell Biochemistry and Function*, v. 21, n. 1, p. 1-9, 2003. DOI: 10.1002/cbf.1003

OLDENDORF, W. H. Carrier-mediated blood-brain barrier transport of short-chain monocarboxylic organic acids. *The American Journal of Physiology*, v. 224, n. 6, p. 1450-1453, 1973. DOI: 10.1152/ajplegacy.1973.224.6.1450

OWEN, O. E.; MORGAN, A. P.; KEMP, H. G.; SULLIVAN, J. M.; HERRERA, M. G.; CAHILL, G. F., JR. Brain metabolism during fasting. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 46, n. 10, p. 1589-1595, 1967. DOI: 10.1172/JCI105650

OYAMA, V. I.; EAGLE, H. Measurement of cell growth in tissue culture with a phenol reagent (Folin-Ciocalteu). *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, v. 91, n. 2, p. 305-307, 1956. DOI: 10.3181/00379727-91-22245

PAHLMAN, S.; RUUSALA, A. I.; ABRAHAMSSON, L.; MATTSSON, M. E.; ESSCHER, T. Retinoic acid-induced differentiation of cultured human neuroblastoma cells: a comparison with phorbol ester-induced differentiation. *Cell Differentiation*, v. 14, n. 2, p. 135-144, 1984. DOI: 10.1016/0045-6039(84)90038-1

PAPOUIN, T.; LADEPECHE, L.; RUEL, J.; SACCHI, S.; LABASQUE, M.; HANINI, M.; GROG, L.; POLLEGIONI, L.; MOTHET, J. P.; OLIET, S. H. Synaptic and extrasynaptic NMDA receptors are gated by different endogenous coagonists. *Cell*, v. 150, n. 3, p. 633-646, 2012. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.029

PASIEKA, A. E.; MORGAN, J. F. Glutamine metabolism of normal and malignant cells cultivated in synthetic media. *Nature*, v. 183, n. 4669, p. 1201-1202, 1959. DOI: 10.1038/1831201a0

PIEZ, K. A.; OYAMA, V. I.; LEVINTOW, L.; EAGLE, H. Proteolysis in stored serum and its possible significance in cell culture. *Nature*, v. 188, p. 59-60, 1960. DOI: 10.1038/188059a0

PINEL, C.; COXAM, V.; MIGNON, M.; TAILLANDIER, D.; CUBIZOLLES, C.; LEBECQUE, P.; DARMAUN, D.; MEYNIAL-DENIS, D. Alterations in glutamine synthetase activity in rat skeletal muscle are associated with advanced age. *Nutrition*, v. 22, n. 7-8, p. 778-785, 2006. DOI: 10.1016/j.nut.2006.05.005

PRASAD, A. N.; STAFSTROM, C. F.; HOLMES, G. L. Alternative epilepsy therapies: the ketogenic diet, immunoglobulins, and steroids. *Epilepsia*, v. 37, suppl. 1, p. S81-S95, 1996. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb06026.x

RADIO, N. M.; MUNDY, W. R. Developmental neurotoxicity testing in vitro: models for assessing chemical effects on neurite outgrowth. *Neurotoxicology*, v. 29, n. 3, p. 361-376, 2008. DOI: 10.1016/j.neuro.2008.02.011

RENNIE, M. J.; BOWTELL, J. L.; BRUCE, M.; KHOGALI, S. E. Interaction between glutamine availability and metabolism of glycogen, tricarboxylic acid cycle intermediates and glutathione. *The Journal of Nutrition*, v. 131, n. 9, p. 2488S-2490S, 2001. DOI: 10.1093/jn/131.9.2488S

REY, F. E.; FAITH, J. J.; BAIN, J.; MUEHLBAUER, M. J.; STEVENS, R. D.; NEWGARD, C. B.; GORDON, J. I. Dissecting the in vivo metabolic potential of two human gut acetogens. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 285, n. 29, p. 22082-22090, 2010. DOI: 10.1074/jbc.M110.117713

ROSS, S. A.; MCCAFFERY, P. J.; DRAGER, U. C.; DE LUCA, L. M. Retinoids in embryonal development. *Physiological Reviews*, v. 80, n. 3, p. 1021-1054, 2000. DOI: 10.1152/physrev.2000.80.3.1021

ROWBOTTOM, D. G.; KEAST, D.; MORTON, A. R. The emerging role of glutamine as an indicator of exercise stress and overtraining. *Sports Medicine*, v. 21, n. 2, p. 80-97, 1996. DOI: 10.2165/00007256-199621020-00002

RUSEK, M.; PLUTA, R.; ULAMEK-KOZIOŁ, M.; CZUCZWAR, S. J. Ketogenic diet in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 16, 3892, 2019. DOI: 10.3390/ijms20163892

SAKS, V.; DZEJA, P.; SCHLATTNER, U.; VENDELIN, M.; TERZIC, A.; WALLIMANN, T. Cardiac system bioenergetics: metabolic basis of the Frank-Starling law. *The Journal of Physiology*, v. 571, n. 2, p. 253-273, 2006. DOI: 10.1113/jphysiol.2005.101444

SANTOS, R. V.; CAPERUTO, E. C.; COSTA ROSA, L. F. Effects of acute exhaustive physical exercise upon glutamine metabolism of lymphocytes from trained rats. *Life Sciences*, v. 80, n. 6, p. 573-578, 2007. DOI: 10.1016/j.lfs.2006.10.015

SARLO, G. L.; HOLTON, K. F. Brain concentrations of glutamate and GABA in human epilepsy: a review. *Seizure*, v. 91, p. 213-227, 2021. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.06.028

SATTLER, R.; TYMIANSKI, M. Molecular mechanisms of glutamate receptor-mediated excitotoxic neuronal cell death. *Molecular Neurobiology*, v. 24, n. 1-3, p. 107-129, 2001. DOI: 10.1385/MN:24:1-3:107

SCHUCHMANN, K.; MULLER, V. Autotrophy at the thermodynamic limit of life: a model for energy conservation in acetogenic bacteria. *Nature Reviews Microbiology*, v. 12, n. 12, p. 809-821, 2014. DOI: 10.1038/nrmicro3365



- SCHUG, Z. T.; VANDE VOORDE, J.; GOTTLIEB, E. The metabolic fate of acetate in cancer. *Nature Reviews Cancer*, v. 16, n. 11, p. 708-717, 2016. DOI: 10.1038/nrc.2016.87
- SIVANAND, S.; VINEY, I.; WELLEN, K. E. Spatiotemporal control of acetyl-CoA metabolism in chromatin regulation. *Trends in Biochemical Sciences*, v. 43, n. 1, p. 61-74, 2018. DOI: 10.1016/j.tibs.2017.11.004
- SKILLINGTON, J.; CHOY, L.; DERYNCK, R. Bone morphogenetic protein and retinoic acid signaling cooperate to induce osteoblast differentiation of preadipocytes. *The Journal of Cell Biology*, v. 159, n. 1, p. 135-146, 2002. DOI: 10.1083/jcb.200204060
- SMITH, M. D.; BHATT, D. P.; GEIGER, J. D.; ROSENBERGER, T. A. Acetate supplementation modulates brain adenosine metabolizing enzymes and adenosine A(2)A receptor levels in rats subjected to neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*, v. 11, 99, 2014. DOI: 10.1186/1742-2094-11-99
- SOLIMAN, M. L.; PUIG, K. L.; COMBS, C. K.; ROSENBERGER, T. A. Acetate reduces microglia inflammatory signaling in vitro. *Journal of Neurochemistry*, v. 123, n. 4, p. 555-567, 2012. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2012.07955.x
- SOLIMAN, M. L.; ROSENBERGER, T. A. Acetate supplementation increases brain histone acetylation and inhibits histone deacetylase activity and expression. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 352, n. 1-2, p. 173-180, 2011. DOI: 10.1007/s11010-011-0751-3
- SOLIMAN, M. L.; SMITH, M. D.; HOUDEK, H. M.; ROSENBERGER, T. A. Acetate supplementation modulates brain histone acetylation and decreases interleukin-1beta expression in a rat model of neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*, v. 9, 51, 2012. DOI: 10.1186/1742-2094-9-51
- STERNECKERT, J. L.; REINHARDT, P.; SCHOLER, H. R. Investigating human disease using stem cell models. *Nature Reviews Genetics*, v. 15, n. 9, p. 625-639, 2014. DOI: 10.1038/nrg3764
- STOCCA, G.; VICINI, S. Increased contribution of NR2A subunit to synaptic NMDA receptors in developing rat cortical neurons. *The Journal of Physiology*, v. 507, n. 1, p. 13-24, 1998. DOI: 10.1111/j.1469-7793.1998.013bu.x
- SWINK, T. D.; VINING, E. P.; FREEMAN, J. M. The ketogenic diet: 1997. *Advances in Pediatrics*, v. 44, p. 297-329, 1997.
- SZYDLOWSKA, K.; TYMIANSKI, M. Calcium, ischemia and excitotoxicity. *Cell Calcium*, v. 47, n. 2, p. 122-129, 2010.
- VAN DER VALK, J.; BRUNNER, D.; DE SMET, K.; FEX SVENNINGSSEN, A.; HONEGGER, P.; KNUDSEN, L. E.; LINDL, T.; NORABERG, J.; PRICE, A.; SCARINO, M. L.; GSTRUNTHALER, G. Optimization of chemically defined cell culture media—replacing fetal bovine serum in mammalian in vitro methods. *Toxicology in Vitro*, v. 24, n. 4, p. 1053-1063, 2010. DOI: 10.1016/j.tiv.2010.03.016
- VOULGARI-KOKOTA, A.; FAIRLESS, R.; KARAMITA, M.; KYRARGYRI, V.; TSEVELEKI, V.; EVANGELIDOU, M.; DELORME, B.; CHARBORD, P.; DIEM, R.; PROBERT, L. Mesenchymal stem cells protect CNS neurons against glutamate excitotoxicity by inhibiting glutamate receptor expression and function. *Experimental Neurology*, v. 236, n. 1, p. 161-170, 2012. DOI: 10.1016/j.expneurol.2012.04.011



WANG, J.; WANG, X.; SUN, Z.; WANG, X.; YANG, H.; SHI, S.; WANG, S. Stem cells from human-exfoliated deciduous teeth can differentiate into dopaminergic neuron-like cells. *Stem Cells and Development*, v. 19, n. 9, p. 1375-1383, 2010. DOI: 10.1089/scd.2009.025

WANIEWSKI, R. A.; MARTIN, D. L. Preferential utilization of acetate by astrocytes is attributable to transport. *The Journal of Neuroscience*, v. 18, n. 14, p. 5225-5233, 1998. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.18-14-05225.1998

WHELESS, J. W.; BAUMGARTNER, J.; GHANBARI, C. Vagus nerve stimulation and the ketogenic diet. *Neurologic Clinics*, v. 19, n. 2, p. 371-407, 2001. DOI: 10.1016/S0733-8619(05)70023-2

XIE, H. R.; HU, L. S.; LI, G. Y. SH-SY5Y human neuroblastoma cell line: in vitro cell model of dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Chinese Medical Journal*, v. 123, n. 8, p. 1086-1092, 2010. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.08.021

YUDKOFF, M.; NELSON, D.; DAIKHIN, Y.; ERECINSKA, M. Tricarboxylic acid cycle in rat brain synaptosomes: fluxes and interactions with aspartate aminotransferase and malate/aspartate shuttle. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 269, n. 44, p. 27414-27420, 1994. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)47001-9

ZHANG, D.; HUA, Z.; LI, Z. The role of glutamate and glutamine metabolism and related transporters in nerve cells. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, v. 30, n. 2, e14617, 2024. DOI: 10.1111/cns.14617