



SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA XXVIII SIC

paz no plural



| | |
|-------------------|---|
| Evento | Salão UFRGS 2016: SIC - XXVIII SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS |
| Ano | 2016 |
| Local | Campus do Vale - UFRGS |
| Título | Evidência in vitro de que os principais ácidos graxos de cadeia média acumulados na deficiência da MCAD prejudicam funções mitocondriais em cérebro e fígado de ratos |
| Autor | LUCAS HENRIQUE RODRIGUES DA SILVA |
| Orientador | MOACIR WAJNER |

Evidência *in vitro* de que os principais ácidos graxos de cadeia média acumulados na deficiência da MCAD prejudicam funções mitocondriais em cérebro e fígado de ratos

Lucas Henrique Rodrigues da Silva¹; Moacir Wajner^{1,2}

¹Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

²Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

A deficiência da acil-CoA desidrogenase de cadeia media (MCAD) é caracterizada bioquimicamente pelo acúmulo tecidual predominante dos ácidos octanóico (AO), decanóico (AD) e cis-4-decenóico (ACD), bem como seus derivados de carnitina. Pacientes não-tratados geralmente apresentam crises encefalopáticas, convulsões e coma, além de alterações bioquímicas hepáticas, cuja fisiopatologia é pouco conhecida. No presente estudo, investigamos os efeitos *in vitro* dos AO, AD, ACD, octanoilcarnitina (OC) e decanoilcarnitina (DC), nas concentrações de 0,25 a 2 mM, sobre importantes funções mitocondriais em cérebro e fígado de ratos. Foram utilizadas preparações mitocondriais obtidas do cérebro e do fígado de ratos Wistar com 30 dias de vida. Os parâmetros da função mitocondrial investigados foram o estado 3 (estimulado por ADP), o estado 4 (estimulado por oligomicina), o estado desacoplado (estimulado por CCCP) e a razão de controle respiratório (RCR) medidos pelo consumo de O₂, o potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\psi_m$), o conteúdo de NAD(P)H da matriz e a capacidade de retenção de Ca²⁺ mitocondrial, bem como a atividade dos complexos II e II-III da cadeia respiratória. Investigamos ainda a homeostase redox mitocondrial medindo-se as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS) e a produção de H₂O₂ pelas preparações mitocondriais. O AD e particularmente o ACD aumentaram o estado 4 e diminuíram o estado 3 e desacoplado da respiração mitocondrial, bem como o RCR e a atividade dos complexos II e II-III da cadeia respiratória em ambos os tecidos, sugerindo que esses ácidos graxos comprometem a fosforilação oxidativa por se comportarem como desacopladores e inibidores metabólicos. Enfatiza-se que a inibição metabólica foi mais proeminente no cérebro em comparação ao fígado. Além disso, os AD e ACD diminuíram o $\Delta\psi_m$, o conteúdo de NAD(P)H e a capacidade de retenção de Ca²⁺ em cérebro e fígado, particularmente o ACD. A redução da retenção de Ca²⁺ foi muito mais pronunciada em fígado e totalmente prevenida por ciclosporina A e ADP, bem como pelo vermelho de rutênio, demonstrando o envolvimento do poro de transição de permeabilidade (PTP) mitocondrial e a importância do Ca²⁺. Verificamos ainda que o ACD induziu peroxidação lipídica em cérebro e fígado e aumentou a formação de H₂O₂ em cérebro, sugerindo a participação do dano oxidativo nas alterações provocadas pelo ACD. Por outro lado, os AO, OC e DC não comprometeram os parâmetros avaliados, implicando numa menor toxicidade para esses compostos. Nossos resultados sugerem que os AD e ACD, diferente do AO e das acilcarnitinas de cadeia media, prejudicam importantes funções mitocondriais em cérebro e fígado através de múltiplos mecanismos que estão possivelmente envolvidos na neuropatologia e alterações hepáticas observadas na deficiência da MCAD.

Apoio financeiro: CNPq, PROPESq/UFRGS, FAPERGS, PRONEX, FINEP IBN-Net and INCT-EN.