

Concentrações aumentadas de ácido 3-metilglutárico (MGA) são observadas em um grupo de doenças conhecidas como acidúria 3-metilglutacônica bem como na acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica. Apesar dos pacientes acometidos por essas doenças apresentarem sintomas neurológicos, os mecanismos envolvidos no dano cerebral são pouco conhecidos. Assim, o objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos *in vitro* do MGA sobre a atividade da enzima Na⁺,K⁺-ATPase, uma enzima fundamental para o funcionamento do sistema nervoso central, em sinaptossomas isolados de córtex cerebral de ratos jovens. Nossos resultados demonstraram que o MGA inibiu significativamente a atividade da enzima Na⁺,K⁺-ATPase (30%). Além disso, o efeito inibitório causado pelo MGA sobre a atividade da Na⁺,K⁺-ATPase foi totalmente prevenido pela co-incubação com os antioxidantes creatina e melatonina, sugerindo envolvimento de espécies reativas nesse efeito inibitório. Nesse particular, observamos também que o MGA aumentou a oxidação da 2',7'-diclorofluoresceína (DCFH, 30%), indicando aumento da produção de espécies reativas. Nossos resultados indicam que o MGA inibe significativamente a atividade de uma enzima fundamental para a manutenção do potencial de membrana necessário para a neurotransmissão, provavelmente via indução da produção de espécies reativas. Assim, é possível que esses efeitos deletérios possam estar envolvidos na fisiopatologia do dano cerebral observado em pacientes acometidos por doenças caracterizadas por acúmulo de MGA.

Apoio Financeiro: CNPq, PROPESQ/UFRGS, FAPERGS, INCT-EN, FINEP (Rede Instituto Brasileiro de Neurociência (IBN-Net) nº 01.06.0842-00).