

Concentrações teciduais elevadas do ácido etilmalônico (EMA) são encontradas nas doenças autossômicas recessivas encefalopatia etilmalônica e deficiência da desidrogenase de acilas-CoA de cadeia curta. Considerando que os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelos sintomas neurológicos dessas doenças são pouco conhecidos, o presente trabalho avaliou os efeitos do EMA sobre vários parâmetros respiratórios em mitocôndrias de cérebro de ratos utilizando succinato ou glutamato/malato como substratos. As frações mitocondriais foram preparadas a partir de cérebros de ratos Wistar de 30 dias de vida. Os parâmetros respiratórios estados 3 e 4 da respiração mitocondrial e a razão de controle respiratório (RCR) foram determinados pelo consumo de oxigênio em um meio contendo succinato ou glutamato/malato. Verificamos que o EMA aumentou o estado 4 (25%) e diminuiu o estado 3 (45%) e o RCR (55%) com succinato, mas não com glutamato/malato. A redução do estado 3 foi minimizada por alameticina, um conhecido permeabilizante não-seletivo de membranas mitocondriais. Já o ácido malônico (MA) também diminuiu o estado 3 (40%) e o RCR (40%), mas não alterou o estado 4 da respiração com succinato. Além disso, a permeabilização mitocondrial não modificou o efeito inibitório do estado 3 provocado pelo MA. Nossos resultados sugerem que o EMA inibe o transporte intramitocondrial de succinato no cérebro. A diminuição dos níveis de succinato nos neurônios pode interferir na bioenergética celular, especialmente no funcionamento da cadeia respiratória, e representar um importante mecanismo fisiopatogênico envolvido nos achados neurológicos encontrados em portadores de doenças com acúmulo de EMA.

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