

EFEITO DELETÉRIO DA 3-METILCROTONILGLICINA SOBRE O METABOLISMO ENERGÉTICO CEREBRAL EM RATOS JOVENS

Luciana Ritter¹; Alana Pimentel Moura¹; Angela Zanatta¹; Estela N.B Busanello¹; Anelise Miotti Tonin¹; César A.J Ribeiro¹; Mateus Grings¹; Fernanda Hickmann¹; Moacir Wajner^{1,2}.

¹Departamento de Bioquímica, ICBS, UFRGS;
²Serviço de Genética Médica, HCPA, UFRGS.

Introdução

A deficiência da 3-metilcrotonil-CoA carboxilase (3-MCCD) é uma doença autossômica recessiva do catabolismo da leucina, caracterizada bioquimicamente pelo acúmulo tecidual e aumento da excreção urinária do ácido 3-hidroxiisovalérico, 3-hidroxiisovaleril-carnitina e predominantemente 3-metilcrotonilglicina (3-MCG). Clinicamente os pacientes apresentam lesões cerebrais e disfunção neurológica, além de cardiomiopatia, cuja patogênese ainda não está bem estabelecida [1].

Objetivos

Considerando que o mecanismo do dano cerebral em pacientes com 3-MCCD é desconhecido, o objetivo deste trabalho foi investigar os efeitos *in vitro* da 3-MCG (0,1 - 5,0 mM) sobre importantes parâmetros do metabolismo energético em córtex cerebral de ratos jovens.

Métodos

Ratos Wistar de 30 dias de idade foram sacrificados por decapitação e o córtex cerebral isolado e usado para as determinações bioquímicas. Foram analisados os seguintes parâmetros: produção de CO₂ em homogeneizados de córtex cerebral a partir de acetato marcado radioativamente [2], as atividades dos complexos I-III, II, II-III e IV da cadeia de transporte de elétrons em homogeneizados de córtex cerebral [3], a atividade da enzima creatina quinase em preparações citosólica e mitocondrial de córtex cerebral de ratos [3] e a atividade da enzima Na⁺,K⁺-ATPase em membranas plasmáticas sinápticas de córtex cerebral de ratos [3].

Resultados

A 3-MCG reduziu significativamente a produção de CO₂ a partir de acetato (30%, Figura 1) e a atividade do complexo II-III (35%), sem alterar as demais atividades dos complexos da cadeia respiratória (Figura 2). Foi também observado que a 3-MCG inibiu as atividades das enzimas creatina quinase mitocondrial (mCK) (65%, Figura 3) e Na⁺,K⁺-ATPase (45%, Figura 4).

Conclusões

Nossos resultados indicam que a 3-MCG compromete a bioenergética cerebral no que diz respeito à formação, transferência e utilização de energia. Assim, é possível que estes mecanismos possam estar envolvidos na fisiopatologia da disfunção neurológica encontrada nos pacientes afetado por 3-MCCD.

Referências

[1] Sweetman, L., Williams, J. C., Disorders of branched-chain amino acid and organic acid metabolism. In: C. R. Scriver, et al., Eds., The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. vol. II. McGraw-Hill Professional, 2001, pp. 2125-2159; [2] Reis de Assis, D., et al. 2004. *Brain Res.* 1030, 141-51.; [3] Ribeiro, C. A. J., et al., 2007. *Cell. Mol. Neurobiol.* 27, 529-540.

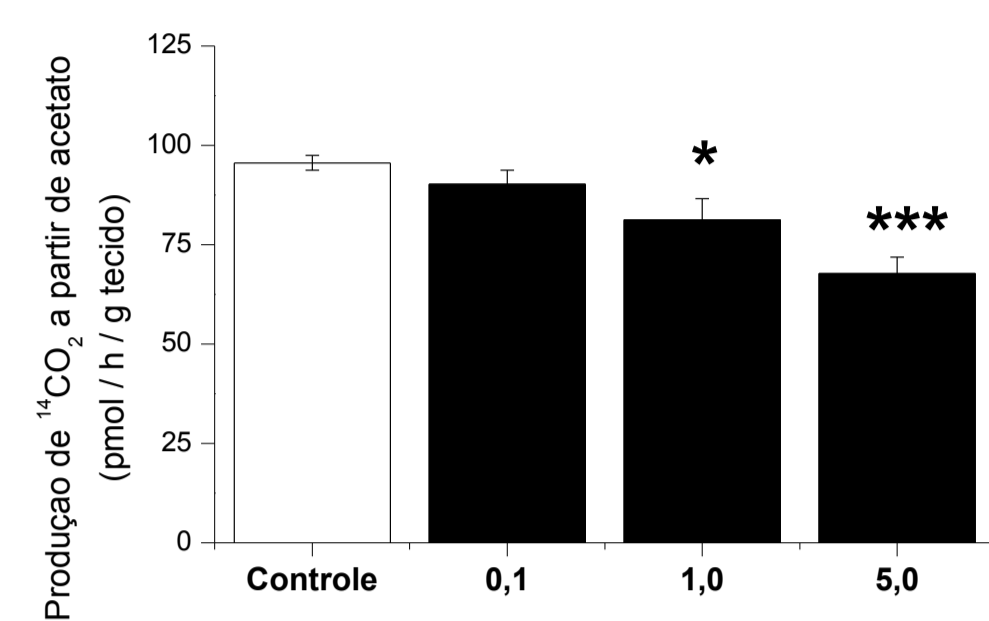


Figura 1. Efeito *in vitro* da 3-metilcrotonilglicina (3-MCG) sobre a produção de CO₂ a partir de [1-¹⁴C] acetato em córtex cerebral de ratos jovens. Valores representam média ± desvio padrão em 5 a 6 experimentos (animais) por grupo e são expressos em pmol CO₂ · h⁻¹ · g tecido⁻¹. *P<0.05 e *** P<0.001 comparado com o controle (ANOVA seguida de teste de Duncan)

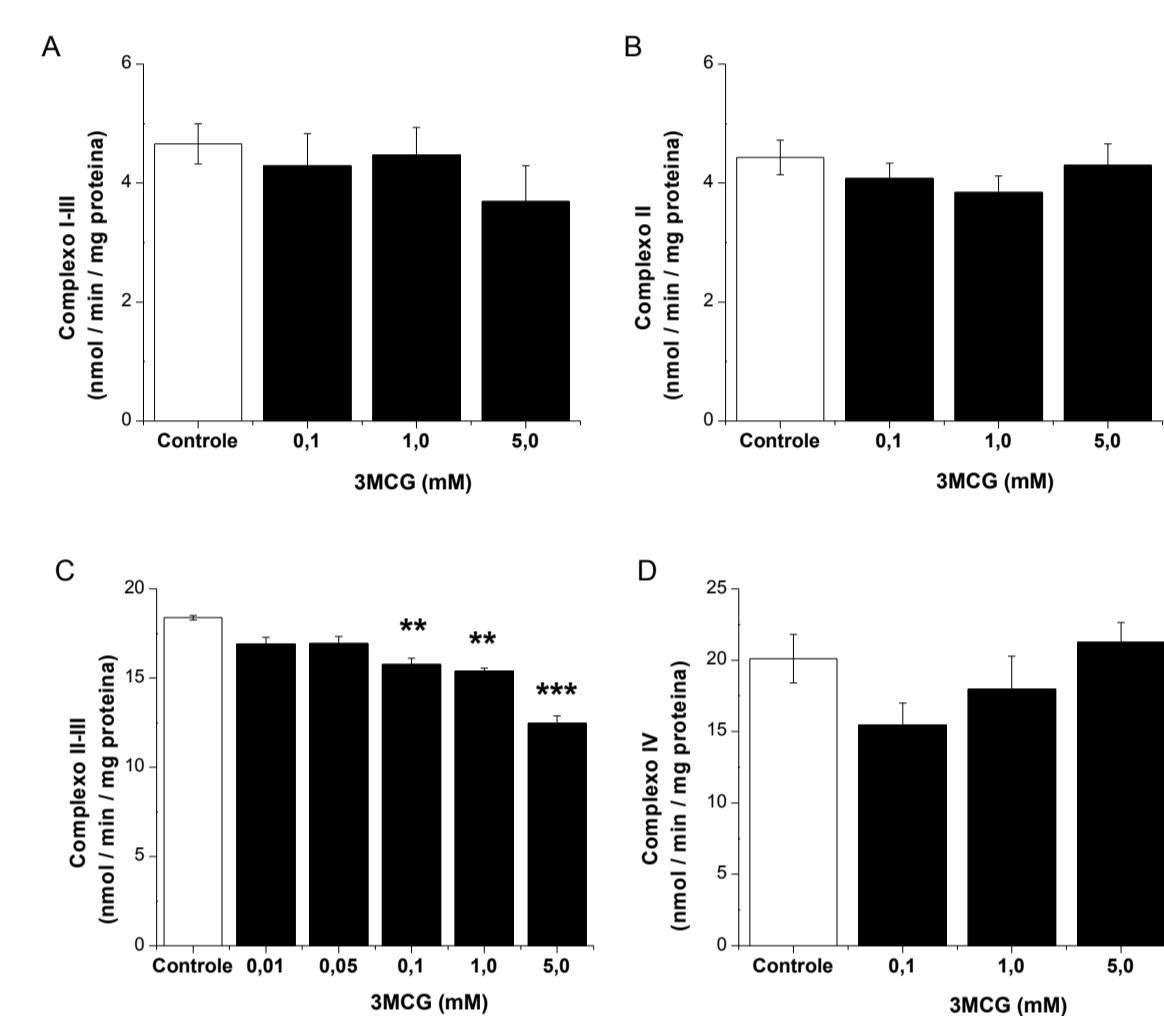


Figura 2. Efeito *in vitro* da 3-metilcrotonilglicina (3-MCG) sobre as atividades dos complexos da cadeia respiratória I-IV em córtex cerebral de ratos jovens. Valores representam média ± desvio padrão em 4 a 5 experimentos (animais) independentes por grupo. A atividade do complexo I-III (A) é expressa em nmol citocromo c reduzido · min⁻¹ · mg proteína⁻¹ e o complexo II (B) em nmol DCIP reduzido · min⁻¹ · mg proteína⁻¹. As atividades dos complexos II-III (C) e IV (D) são expressas, respectivamente, em nmol citocromo c reduzido · min⁻¹ · mg proteína⁻¹ e nmol citocromo c oxidado · min⁻¹ · mg proteína⁻¹. **P<0.01 e *** P<0.001 comparada com o controle (ANOVA seguida de teste de Duncan).

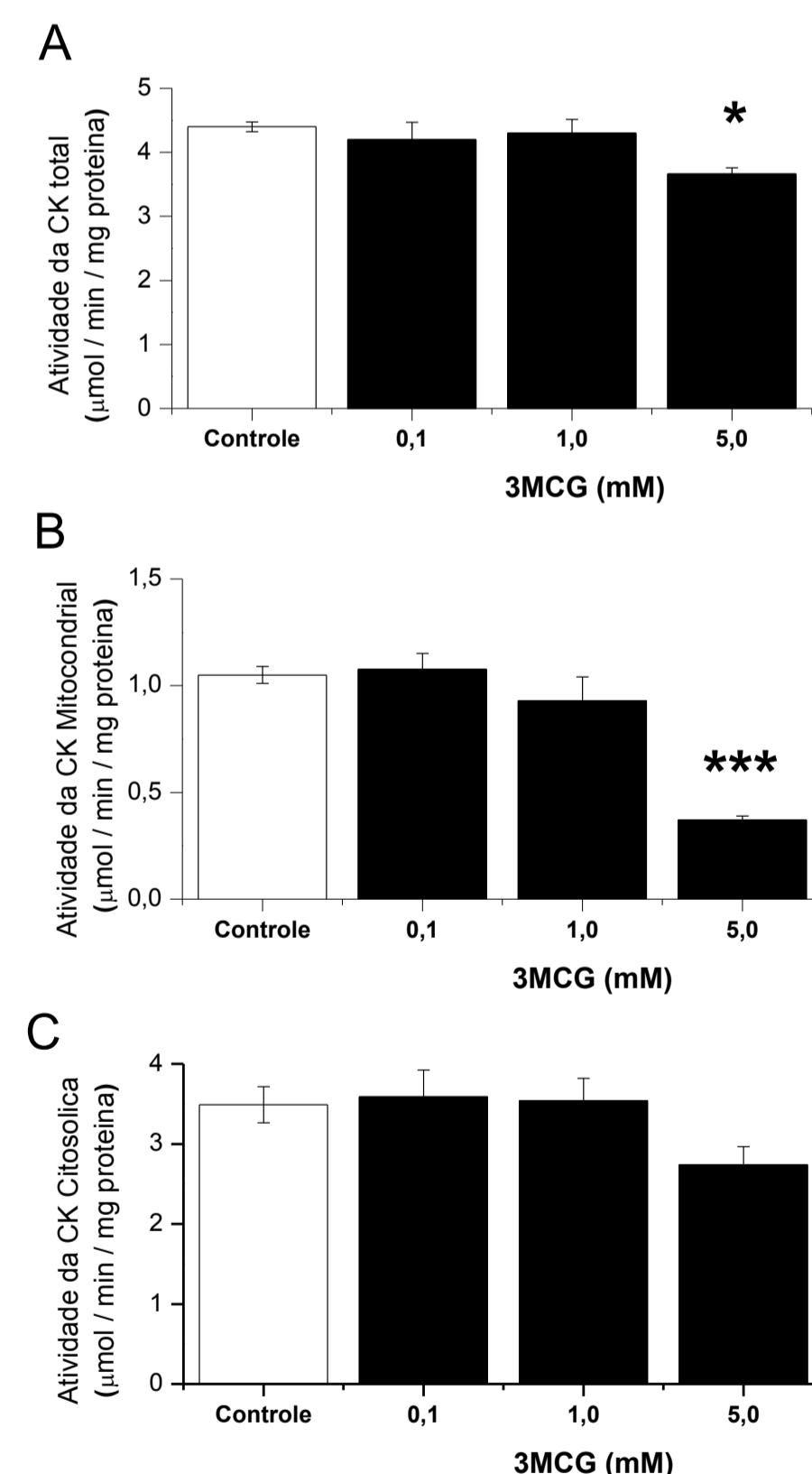


Figura 3. Efeito *in vitro* da 3-metilcrotonilglicina (3-MCG) sobre a atividade da creatina quinase (CK) total (A), mitocondrial (B) e citosólica (C) em córtex cerebral de ratos jovens. Valores representam média ± desvio padrão em 5 a 6 experimentos (animais) independentes e são expressos em µmol creatina · min⁻¹ · mg proteína⁻¹. *P<0.05 e ***P<0.001, comparado com o controle (ANOVA seguida de teste de Duncan).

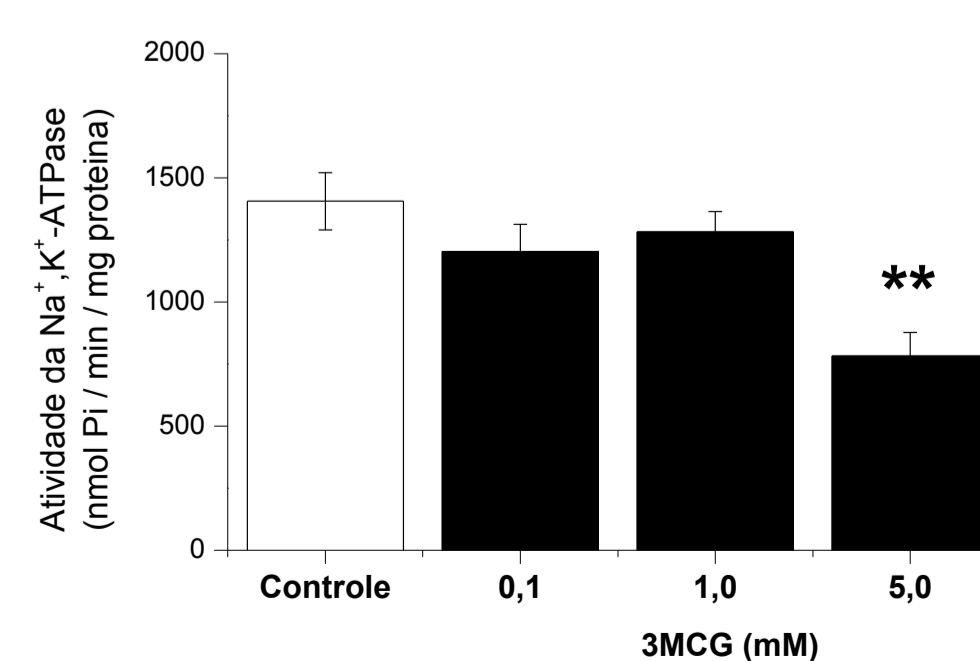


Figura 4. Efeito *in vitro* da 3-metilcrotonilglicina (3-MCG) sobre a atividade da Na⁺, K⁺-ATPase em membranas plasmáticas purificadas de homogeneizados de cérebro de ratos. Valores representam média ± desvio padrão em 5 experimentos (animais) independentes e são expressos em nmol Pi · min⁻¹ · mg proteína⁻¹. ** P<0.01 comparada com o controle (ANOVA seguida de teste de Duncan).