

Antagonismo Transitório Perinatal de Receptores NMDA Induz Disfunção Mitocondrial de Longa Duração em Ratas Wistar

Natã Sehn da Rosa¹, Diogo Losch de Oliveira¹

¹Laboratório de Neuroquímica Celular, Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil

Introdução

Esquizofrenia é uma desordem psiquiátrica que atinge cerca de 1% da população e afeta igualmente homens e mulheres. Atualmente, a esquizofrenia é considerada uma doença do neurodesenvolvimento, e um dos possíveis fatores interferentes com o correto desenvolvimento encefálico é a hipofunção de receptores NMDA (RNMDA). Além disso, disfunção na fisiologia mitocondrial tem se mostrado um importante fator patológico da esquizofrenia.

Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi verificar se o modelo de antagonismo transitório de RNMDA durante um período crítico do desenvolvimento encefálico é capaz de induzir uma disfunção mitocondrial relevante à esquizofrenia em ratas Wistar.

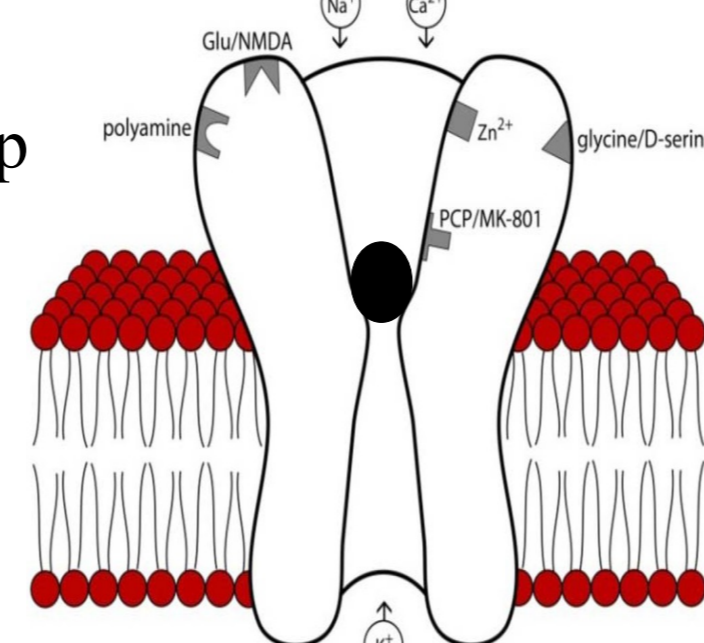
Materiais e Métodos



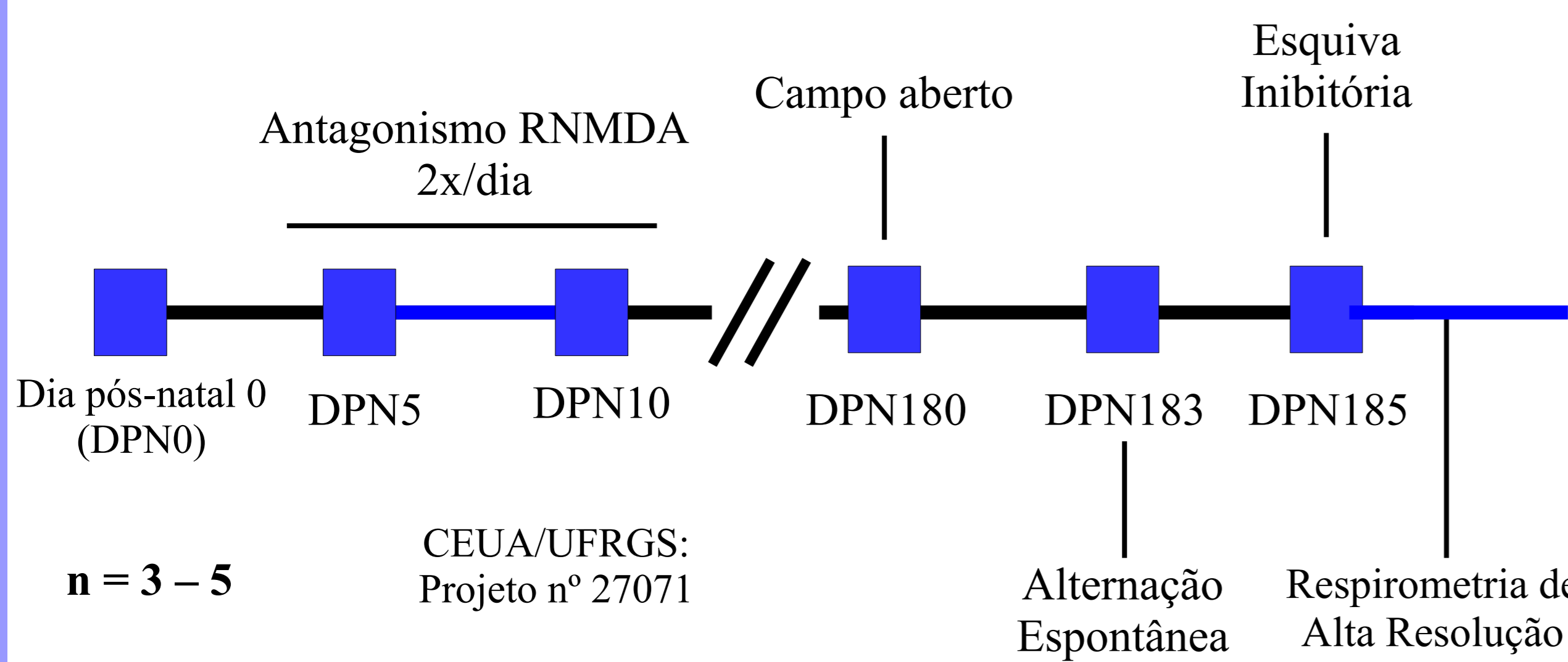
9 ratos Wistar fêmeas

Cetamina 25 mg/kg – i.p.

Salina 0.9% - i.p.



Cetamina – Antagonista Transitório RNMDA



Resultados

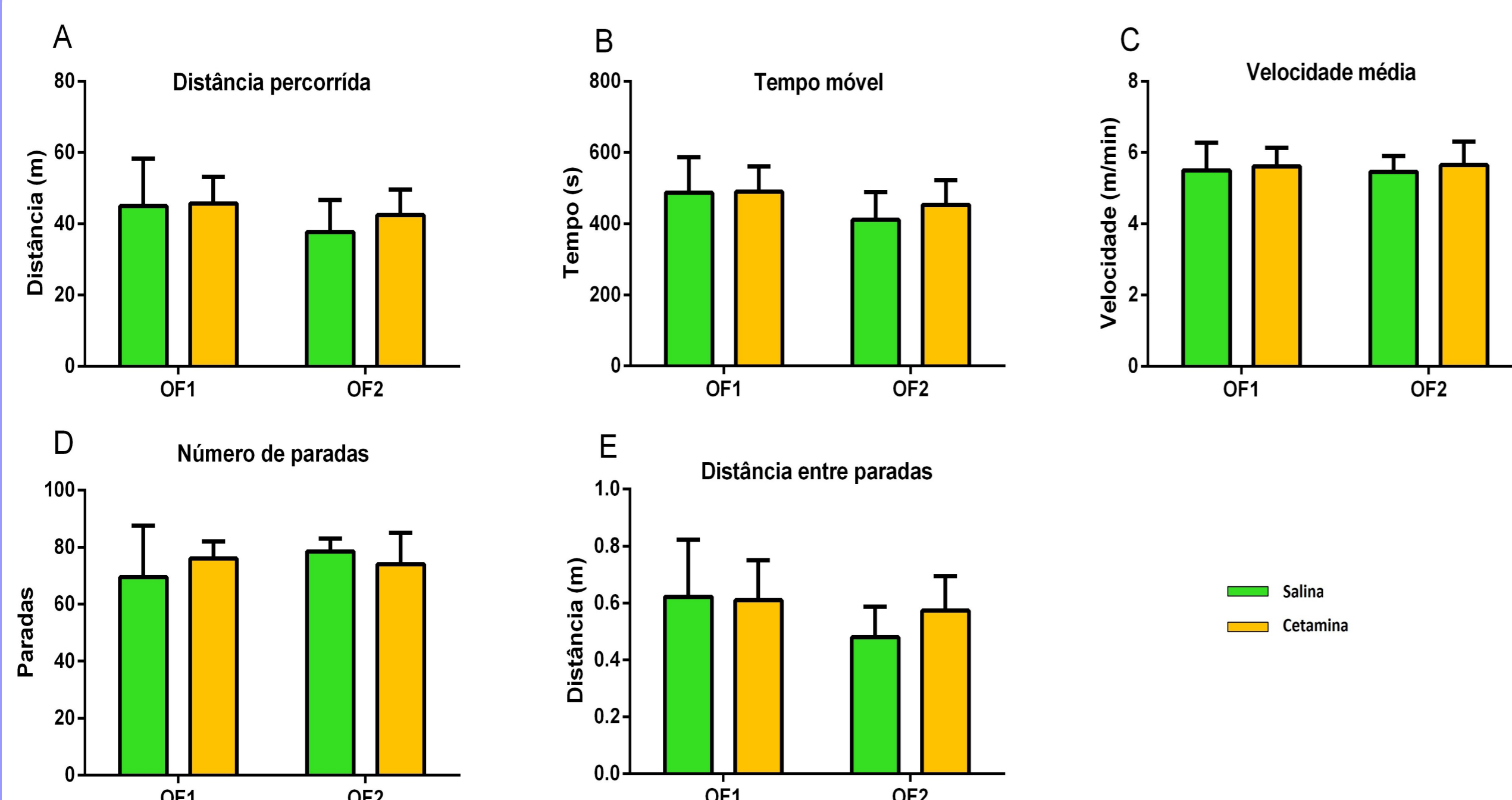


Figura 1 – Antagonismo perinatal de RNMDA não altera a atividade locomotora no campo aberto. Todos os animais foram expostos em dois dias consecutivos ao campo aberto (OF). O intervalo entre cada exposição foi de 24 horas. A. Distância (metros) percorrida no OF1 e OF2. B. Tempo móvel total (segundos) no OF1 e OF2. C. Velocidade média (metros/min) no OF1 e OF2.

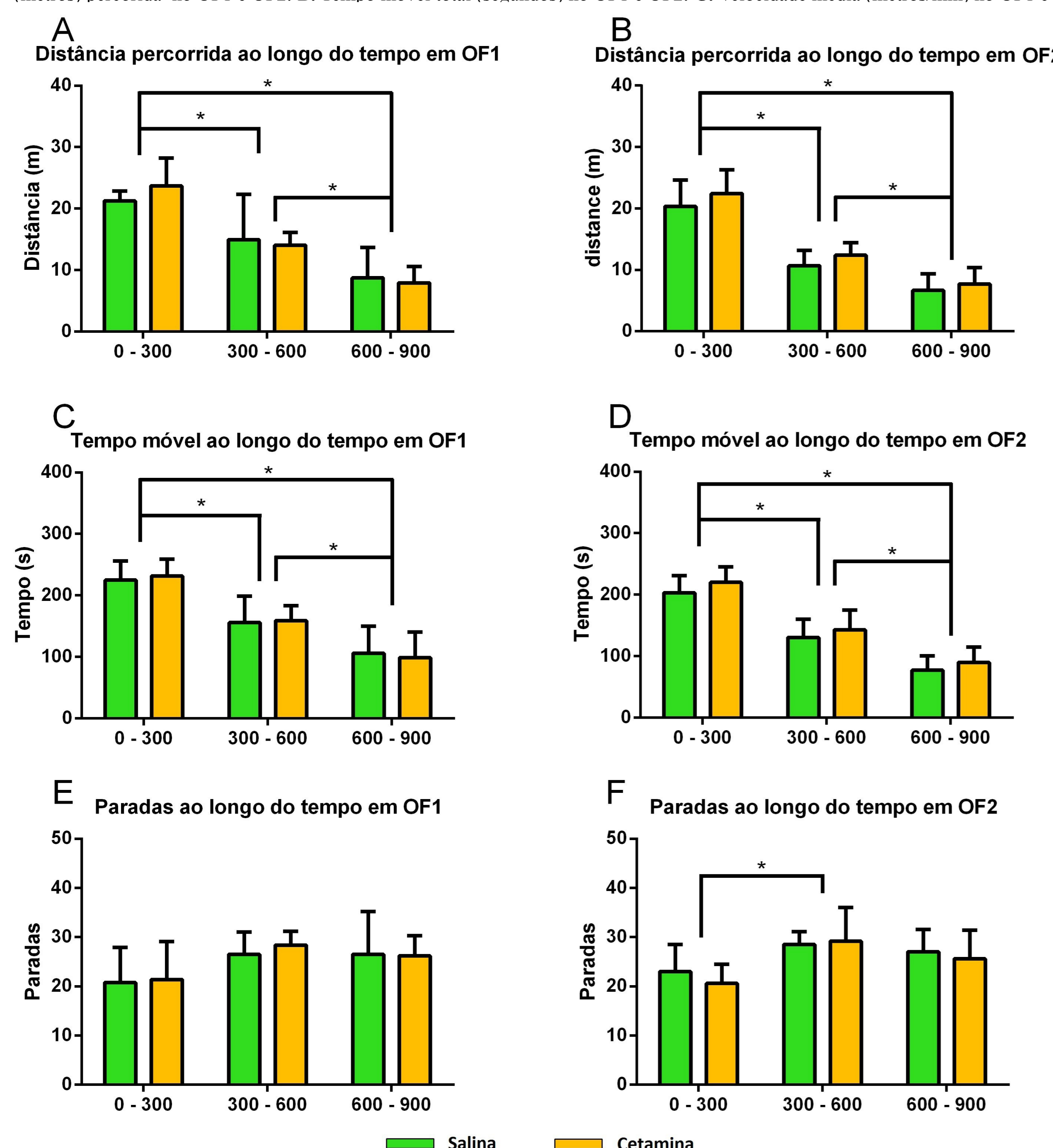


Figura 2 – O antagonismo perinatal de RNMDA não afeta a habituação ao campo aberto. Distância percorrida (metros) ao longo do tempo de teste no A. OF1 e B. OF2. Tempo móvel (segundos) ao longo do tempo de teste no C. OF1 e D. OF2. Número de paradas ao longo do tempo em E. OF1 e F. OF2. A habituação ao campo aberto não foi afetada pela administração de cetamina. Dados expressos como média±SD e analisados por Two-way ANOVA seguido de Tukey's multiple comparisons post-hoc test. n = 4 no grupo salina e n = 5 no grupo cetamina. * indica p<0.05.

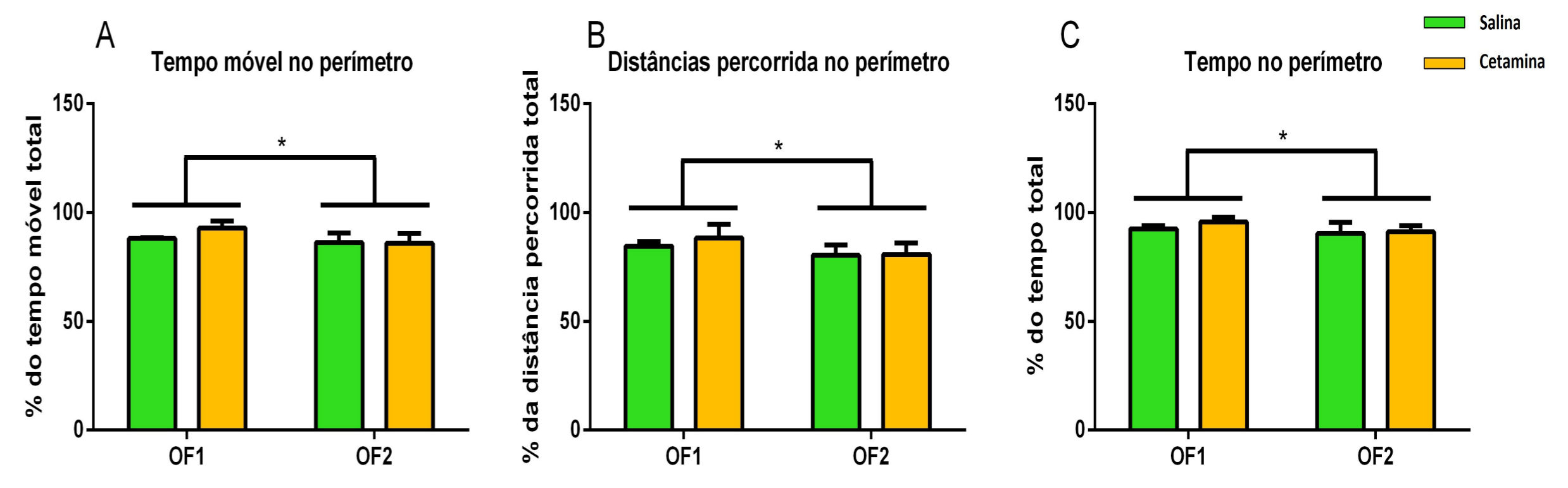


Figura 3 – A redução de comportamentos tipo ansioso no OF2 não foi afetada pelo antagonismo de RNMDA. A. Tempo móvel no perímetro da arena. B. Distância percorrida no perímetro da arena. C. Tempo passado no perímetro da arena. Houve uma redução de comportamentos tipo ansioso no OF2 quando comparado ao OF1 e esses parâmetros não foram afetados pela cetamina. Dados expressos como média±SD e analisados por Two-way ANOVA seguido de Tukey's multiple comparisons post-hoc test. n = 4 no grupo salina e n = 5 no grupo cetamina. * indica p<0.05.

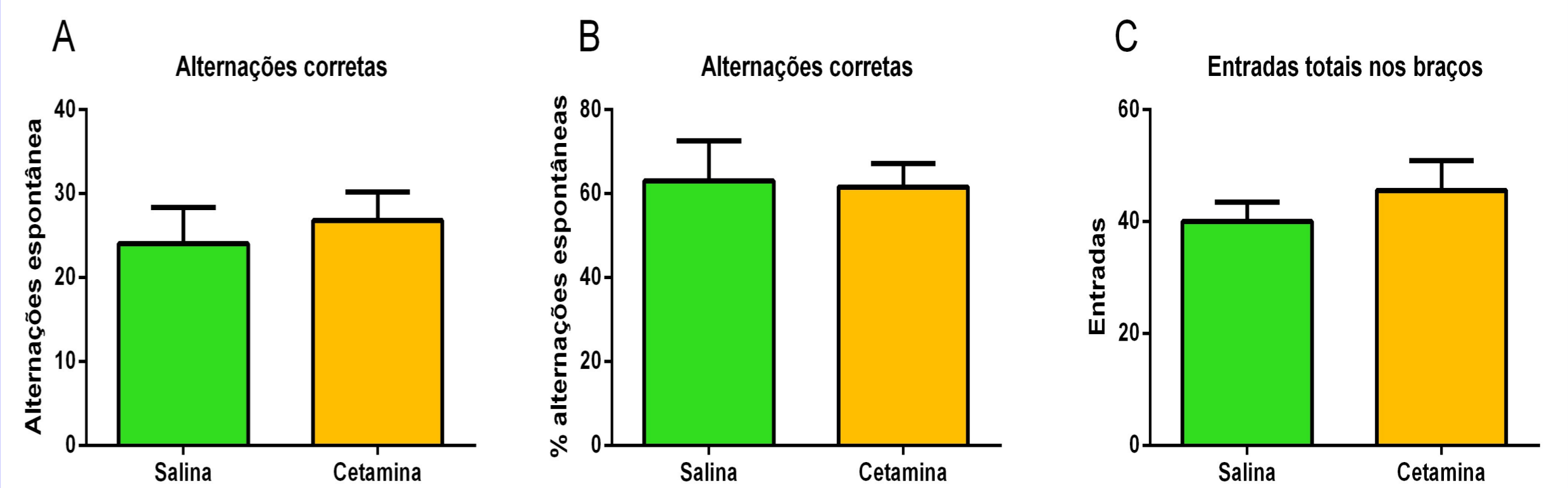


Figura 4 – O antagonismo perinatal de RNMDA não afeta memória de trabalho espacial. A. Número de alterações corretas. B. Percentagem de alterações espontâneas. C. Número total de entradas nos braços. A administração de cetamina não teve efeito na memória de trabalho espacial dos animais. Dados expressos como média±SD e analisados por teste t não pareado. N = 3 no grupo salina e n = 5 no grupo cetamina.

Memória associativa aversiva

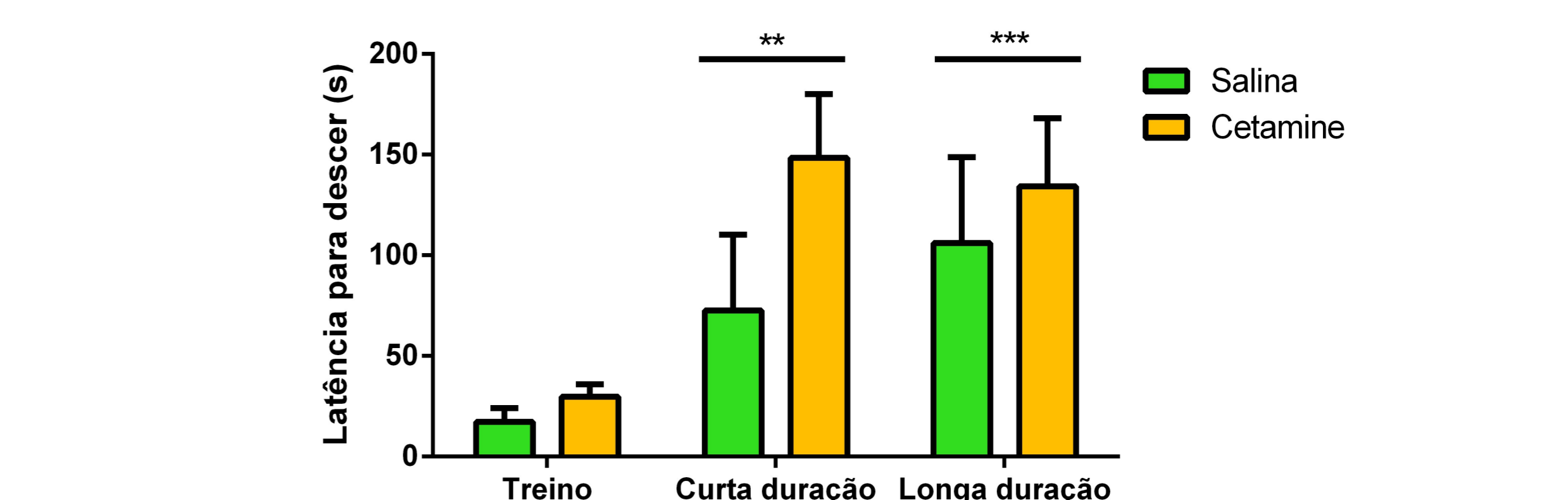


Figura 4 – O antagonismo perinatal de RNMDA não afeta a memória associativa aversiva de curta e longa duração. Os animais foram capazes de adquirir e consolidar memória associativa aversiva e a administração de cetamina não afetou esses processos. Dados expressos como média±SD e analisados por Two-way ANOVA seguido de Tukey's multiple comparisons post-hoc test. n = 4 no grupo salina e n = 5 no grupo cetamina. ** indica p<0.01 e *** indica p<0.001 quando comparado ao treino.

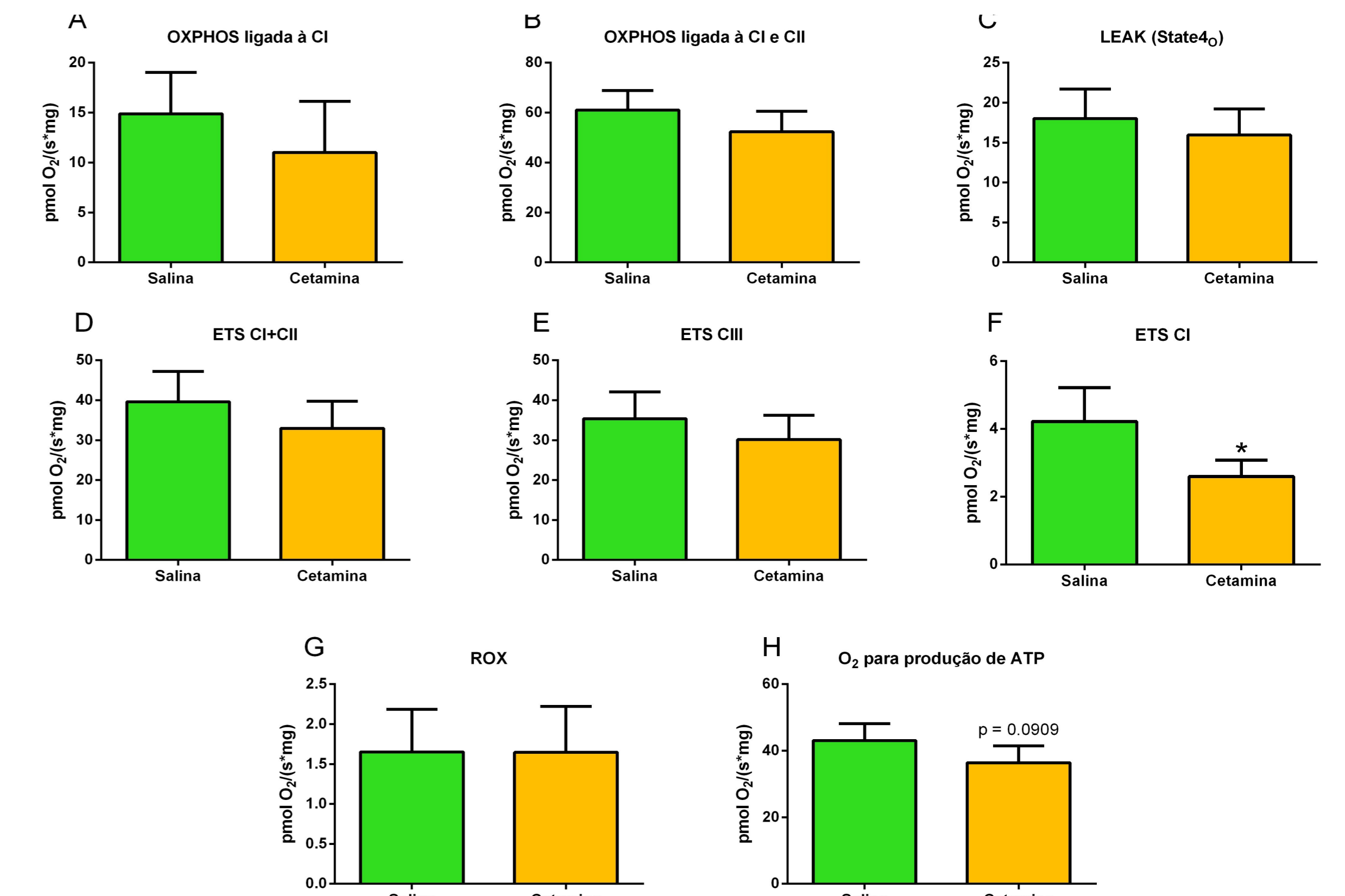


Figura 5 – O antagonismo perinatal de RNMDA afeta o funcionamento do Complexo I do sistema de transporte de elétrons (ETS). Consumo de oxigênio expresso como pmol O₂/(segundos*mg tecido). A. Capacidade de fosforilação oxidativa (OXPHOS) ligada ao complexo I (CI). B. Capacidade de OXPHOS ligada ao CI e complexo II (CII). C. Respiração LEAK/State4_o. D. Respiração máxima convergente não fosforilativa do ETS. E. Capacidade do Complexo III do ETS. F. Capacidade do CI do ETS. G. Consumo de O₂ residual. H. Consumo de O₂ para a produção de ATP. Dados expressos como média±SD e analisados por teste t não pareado. N = 4 para grupo salina e n=5 para grupo cetamina. * indica p<0.01.

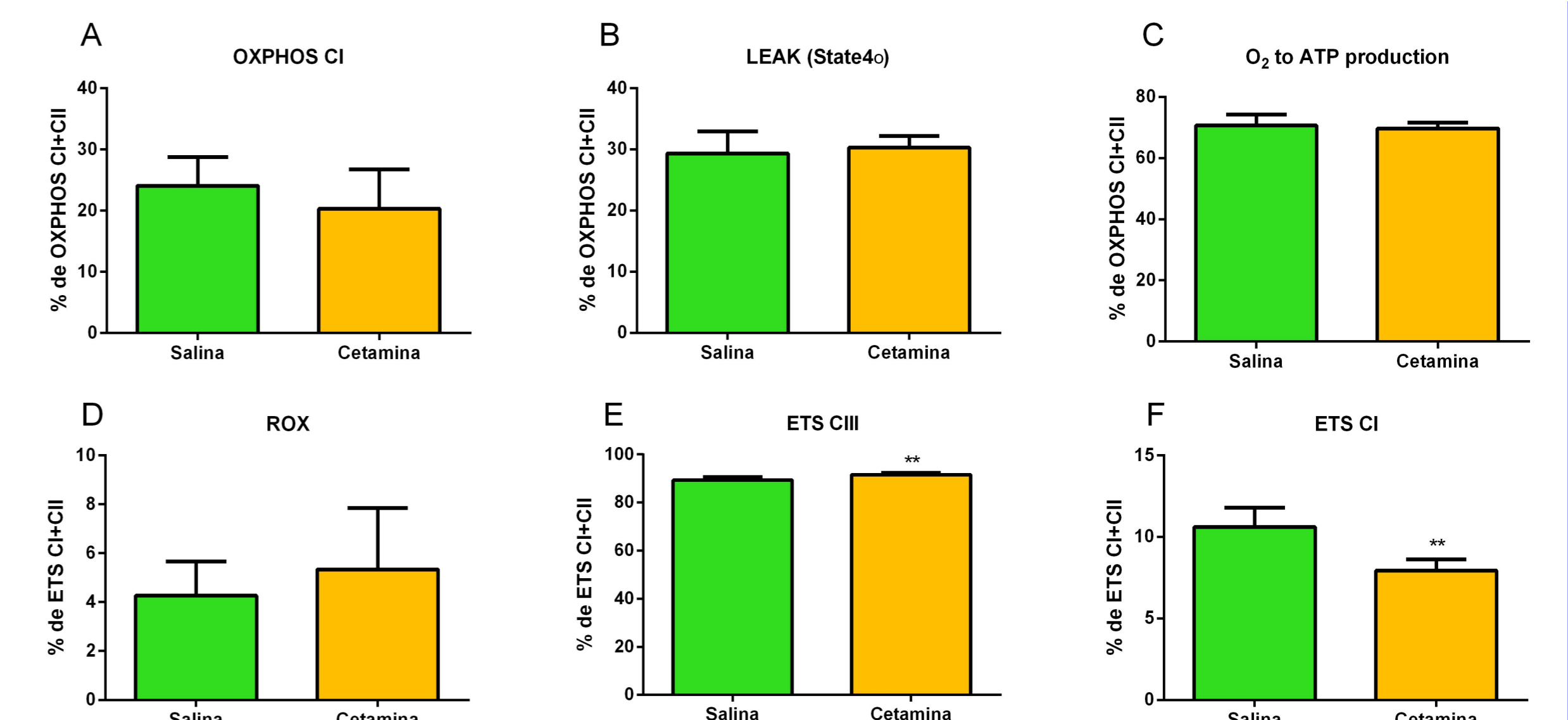


Figura 6 – O antagonismo perinatal de RNMDA diminui a atividade do complexo I do sistema de transporte de elétrons. Dados nos gráficos A – C expressos como % de OXPHOS CI+CII. Dados nos gráficos D – F expressos como % de ETS CI+CII. A. OXPHOS ligada ao CI. B. Respiração LEAK/State4_o. C. Consumo de O₂ para produção de ATP. D. Consumo de oxigênio residual. E. Capacidade do Complexo III do ETS. F. Capacidade do complexo I do ETS. A administração de cetamina induziu uma diminuição da atividade do complexo I e um aumento na atividade do complexo III. Dados expressos como média±SD e analisados por teste t não pareado. N = 4 para grupo salina e n=5 para grupo cetamina. ** indica p<0.01.

Conclusões

- O antagonismo perinatal de RNMDA não induziu alterações comportamentais a longo prazo relevantes à esquizofrenia.
- A administração perinatal de cetamina foi capaz de induzir alterações no funcionamento mitocondrial detectáveis aos seis meses de idade.
- Experimentos adicionais são necessários para avaliar a relevância dessas alterações para a patogênese da esquizofrenia.

Apoio:

