

361

**EFEITO IN VITRO DOS ÁCIDOS METILMALÔNICO E PROPIÔNICO SOBRE PARÂMETROS RESPIRATÓRIOS EM CÉREBRO DE RATOS JOVENS.** *Anna Laura Schmidt, Gustavo da C Ferreira, Alexandre U Amaral, Patrícia F Schuck, Alexandra Latini, Moacir Wajner (orient.) (UFRGS).*

As acidemias metilmalônica e propiônica são desordens metabólicas caracterizadas bioquimicamente pelo acúmulo tecidual predominante dos ácidos metilmalônico (MMA) e propiônico (PA), respectivamente. Clinicamente, os pacientes afetados por ambas as doenças apresentam severos sintomas neurológicos, cujos mecanismos ainda não foram completamente elucidados. No entanto, há evidências de um comprometimento na produção de energia na presença desses ácidos orgânicos. Sendo assim, o presente trabalho investigou os efeitos do MMA (1, 5, 10 e 20 mM) e do PA (1 e 5 mM), sobre parâmetros respiratórios obtidos através da medida do consumo de oxigênio em preparações mitocondriais de cérebro de ratos de 30 dias de vida. O estado III e o RCR foram inibidos por 5 mM e concentrações superiores de MMA, de maneira dose-dependente, quando succinato foi utilizado como substrato, sem afetar significativamente o estado IV nas concentrações de 1 e 5 mM. No entanto, 10 mM e 20 mM MMA foram capazes de aumentar o estado IV. Quando o desacoplador 2, 4-dinitrofenol (DNP) foi usado em uma concentração capaz de estimular 70% da respiração máxima (20  $\mu$ M), o MMA também foi capaz de inibir o consumo de oxigênio, sugerindo que o efeito inibitório provocado por este ácido se deve a um comprometimento do sistema de oxidação, sem efeito direto sobre a ATP sintase e o translocador ADP/ATP. Por outro lado, não foi observado qualquer efeito do MMA sobre os parâmetros respiratórios, quando glutamato/malato foram usados como substratos, sugerindo que este ácido orgânico provavelmente age através da inibição da succinato desidrogenase e/ou do transporte mitocondrial de succinato. Além disso, o PA não foi capaz de alterar os parâmetros respiratórios a partir de succinato e de glutamato/malato, sugerindo que os efeitos observados para o MMA são específicos. Nossos achados sugerem que o MMA, em concentrações elevadas, provoca uma diminuição moderada da fosforilação oxidativa.