

Efeitos *In Vitro* da 3-Metilcrotonilglicina sobre a Homeostase Energética em Coração de Ratos Jovens



Parmeggiani, B., Moura, A.P.¹; Lobato, V.G.A.¹; Zanatta, A.¹; Busanello, E.N.B.¹; Tonin, A.M.¹; Grings M.¹; Ribeiro, C.A.J.¹; Wajner, M.^{1,2}.

¹Departamento de Bioquímica, ICBS, UFRGS –RS, Brasil.

²Serviço de Genética Médica, HCPA–RS, Brasil.



Introdução

A deficiência na atividade da 3-metilcrotonil-CoA carboxilase (3-MCCD) é um erro inato do metabolismo do catabolismo da leucina. Essa doença é bioquimicamente caracterizada pelo acúmulo tecidual e pela elevada excreção urinária de 3-metilcrotonilglicina (3-MCG), 3-hidroxiisovalerato e 3-hidroxiisovaleril-carnitina. Os pacientes afetados apresentam predominantemente alterações neurológicas severas e cardiomiopatia.

Objetivo

Considerando que os patomecanismos responsáveis pela cardiomiopatia na 3-MCCD ainda não estão bem esclarecidos e que a 3-MCG é o principal metabólito acumulado e excretado pelos pacientes, o objetivo deste trabalho foi investigar os efeitos *in vitro* deste metabólito sobre importantes parâmetros do metabolismo energético em coração de ratos.

Material e Métodos

Ratos Wistar de 30 dias de idade foram sacrificados por decapitação e tiveram o coração isolado e homogeneizado em tampão adequado para cada técnica. O sobrenadante foi utilizado nas técnicas bioquímicas para avaliar importantes parâmetros do metabolismo energético, sendo estes: a produção de CO₂ pelo ciclo do ácido cítrico a partir de acetato marcado radioativamente, as atividades dos complexos I-III, II, II-III e IV da cadeia transportadora de elétrons e a atividade da creatina quinase (CK) total e de suas frações citosólica e mitocondrial. Em todos os experimentos foram usadas concentrações de 3-MCG que variaram entre 0,1 e 5 mM.

Resultados

Os resultados encontrados demonstram que a 3-MCG não alterou a produção de CO₂ a partir de acetato (Figura 1). No entanto, a atividade do complexo IV da cadeia respiratória foi significativamente diminuída pela 3-MCG (Figura 2D), porém sem modificar as atividades dos complexos II, I-III e II-III (Figura 2). Também foi observada inibição da atividade da creatina quinase total (Figura 3A) e mitocondrial (Figura 3B), mas não da atividade da fração citosólica (Figura 3C), causada pela 3-MCG,

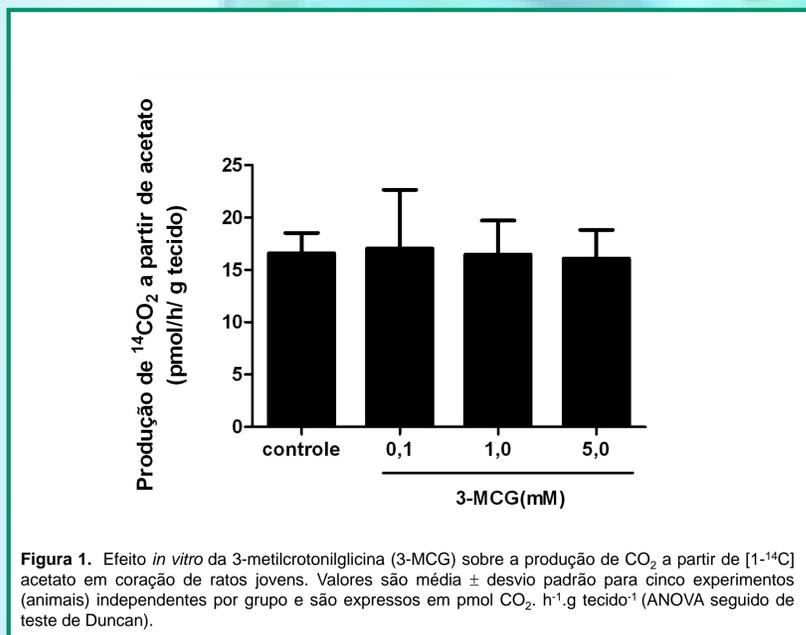


Figura 1. Efeito *in vitro* da 3-metilcrotonilglicina (3-MCG) sobre a produção de CO₂ a partir de [¹⁴C] acetato em coração de ratos jovens. Valores são média ± desvio padrão para cinco experimentos (animais) independentes por grupo e são expressos em pmol . h⁻¹.g tecido⁻¹ (ANOVA seguido de teste de Duncan).

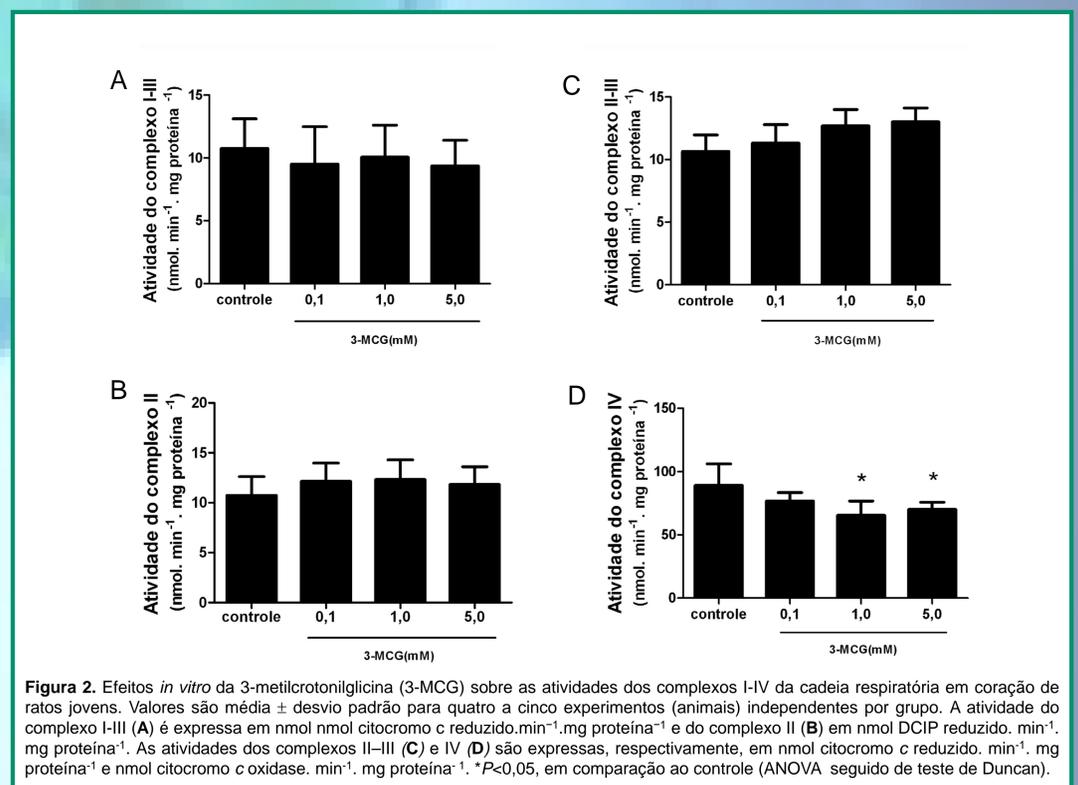


Figura 2. Efeitos *in vitro* da 3-metilcrotonilglicina (3-MCG) sobre as atividades dos complexos I-IV da cadeia respiratória em coração de ratos jovens. Valores são média ± desvio padrão para quatro a cinco experimentos (animais) independentes por grupo. A atividade do complexo I-III (A) é expressa em nmol . min⁻¹ . mg proteina⁻¹ e do complexo II (B) em nmol DCIP reduzido . min⁻¹ . mg proteina⁻¹. As atividades dos complexos II-III (C) e IV (D) são expressas, respectivamente, em nmol citocromo c reduzido . min⁻¹ . mg proteina⁻¹ e nmol citocromo c oxidase . min⁻¹ . mg proteina⁻¹. *P<0,05, em comparação ao controle (ANOVA seguido de teste de Duncan).

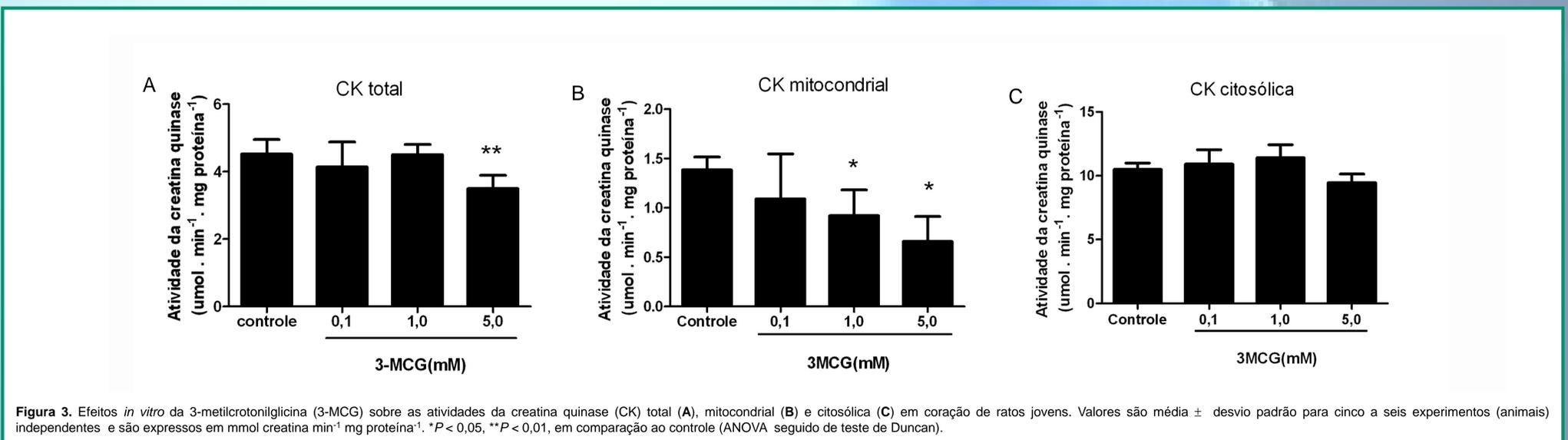


Figura 3. Efeitos *in vitro* da 3-metilcrotonilglicina (3-MCG) sobre as atividades da creatina quinase (CK) total (A), mitocondrial (B) e citosólica (C) em coração de ratos jovens. Valores são média ± desvio padrão para cinco a seis experimentos (animais) independentes e são expressos em mmol creatina min⁻¹ . mg proteina⁻¹. *P<0,05, **P<0,01, em comparação ao controle (ANOVA seguido de teste de Duncan).

Conclusão

Nossos resultados indicam que a 3-MCG interfere na bioenergética do coração a nível de formação e transferência de energia. Pode-se, portanto, presumir que estes mecanismos seriam responsáveis, ao menos em parte, pela cardiomiopatia apresentada pelos pacientes com deficiência da 3-MCCD.

Referências

[1] Reis de Assis D et al, 2004, Brain Res, 1030(1): 141-51; [2] Rustin P et al, 1994, Clin Chim Acta, 228(1): 35-51; [3] Fischer JC et al, 1985, Clin Chim Acta, 153(1): 23-26; [4] Schapira AH, 1990, J Neurochem 55: 2142-2145; [5] Hughes BP et al, 1962, Clin Chim Acta, 7: 597-603.

Apoio financeiro: CNPq, PRONEX, FINEP, FAPERGS, Rede Instituto Brasileiro de Neurociência (IBN-Net) # 01.06.0842-00, Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia-Excitotoxicidade e Neuroproteção (INCT-EN).