



Evento	Salão UFRGS 2014: SIC - XXVI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2014
Local	Porto Alegre
Título	Efeitos dos principais metabólitos acumulados na acidúria 3-hidróxi-3-metilglutárica sobre a fosforilação de proteínas neurais do citoesqueleto em cérebro de ratos
Autor	GILBERTO MACHADO SOARES
Orientador	MOACIR WAJNER

A acidúria 3-hidróxi-3-metilglutárica (A3HMG) é uma doença neurometabólica bioquimicamente caracterizada pelo acúmulo dos ácidos 3-hidróxi-3-metilglutárico (HMG), 3-metilglutárico (MGA) e 3-metilglutacônico (MGT) em tecidos e líquidos biológicos dos pacientes. Os indivíduos afetados por essa doença apresentam predominantemente encefalopatia com edema cerebral e anormalidades nos gânglios da base. Apesar da predominância de sintomas neurológicos, os patomecanismos envolvidos nessa doença ainda não estão totalmente elucidados. Avaliamos os efeitos *in vitro* dos ácidos HMG, MGT e MGA sobre a fosforilação dos filamentos intermediários (FIs) do citoesqueleto em estriado e córtex cerebral de ratos jovens. Para tanto, as fatias cerebrais foram expostas a 5 mM de HMG, MGT ou MGA por 1 hora a 30 °C na presença de ³²P-ortofosfato de sódio. Logo após as proteínas do citoesqueleto foram extraídas, separadas por eletroforese, colocadas em contato com o filme radiográfico e a fosforilação dos FIs foi medida através da intensidade radiográfica marcada pelas proteínas. Nossos resultados demonstraram que o HMG e o MGA induziram hipofosforilação dos FIs em ambas as estruturas cerebrais, enquanto que o MGT inibiu a fosforilação das subunidades dos FIs apenas no estriado. Devido ao fato de que o HMG é o principal metabólito acumulado na A3HMG e à sua similaridade estrutural ao glutamato, verificamos os efeitos de inibidores de fosfatases, do MK-801 (antagonista do receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato - NMDA) e do L-NAME (inibidor da enzima óxido nítrico sintase) sobre a hipofosforilação nos FIs induzida pelo HMG. Verificamos que os inibidores das proteínas fosfatases PP1, PP2A e calcineurina não alteraram a hipofosforilação causada por HMG, ao passo que o MK-801 e o L-NAME preveniram totalmente os efeitos causados por esse metabólito, sugerindo que a hipofosforilação induzida pelo HMG é mediada pela sua interação com o receptor NMDA, bem como pela ativação da óxido nítrico sintase. Tendo em vista que a correta manutenção da fosforilação dos FIs, constituintes importantes do citoesqueleto, é um dos principais mecanismos regulatórios de funções celulares, nossos dados indicam que o desequilíbrio causado na fosforilação dos FIs pelo HMG, MGA e MGT pode representar um importante patomecanismo envolvido na disfunção neurológica e no dano cerebral dos pacientes afetados pela A3HMG.

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