

eP1250**Alterações de funções mitocondriais provocadas pelos principais ácidos graxos de cadeia média acumulados na deficiência da acil-coa desidrogenase de cadeia média em cérebro e fígado de ratos**

Lucas Henrique Rodrigues da Silva, Janaína Camacho da Silva, Cristiane Cecatto, Alessandro Wajner, Alexandre Umpierrez Amaral, Moacir Wajner - UFRGS

A deficiência da acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCAD) é caracterizada bioquimicamente pelo acúmulo tecidual predominante dos ácidos octanóico (AO), decanóico (AD) e cis-4-decenóico (ACD), bem como seus derivados de carnitina. Pacientes não tratados geralmente apresentam crises encefalopáticas, convulsões e coma, além de alterações bioquímicas hepáticas, cuja fisiopatologia é pouco conhecida. No presente estudo, investigamos os efeitos in vitro dos AO, AD, ACD, octanoilcarnitina (OC) e decanoilcarnitina (DC), nas concentrações de 0,25 a 2 mM, sobre importantes funções mitocondriais em cérebro e fígado de ratos. Foram utilizadas preparações mitocondriais obtidas de cérebro e fígado de ratos com 30 dias de vida. Os parâmetros da função mitocondrial investigados foram o estado 3, o estado 4, o estado desacoplado e a razão de controle respiratório (RCR) medidos pelo consumo de O₂, bem como o potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\psi_m$), o conteúdo de NAD(P)H da matriz e a capacidade de retenção de Ca²⁺ mitocondrial. A atividade dos complexos II e II-III da cadeia respiratória também foi avaliada. O AD e particularmente o ACD aumentaram o estado 4 e diminuíram o estado 3 e desacoplado da respiração mitocondrial, bem como o RCR e a atividade dos complexos II e II-III da cadeia respiratória em ambos os tecidos, sugerindo que esses ácidos graxos comprometem a fosforilação oxidativa por se comportarem como desacopladores e inibidores metabólicos. Enfatiza-se que a inibição metabólica foi mais proeminente no cérebro em comparação ao fígado. Além disso, os AD e ACD diminuíram o $\Delta\psi_m$, o conteúdo de NAD(P)H e a capacidade de retenção de Ca²⁺ em cérebro e fígado, particularmente o ACD. A redução da retenção de Ca²⁺ foi muito mais pronunciada em fígado e totalmente prevenida por ciclosporina A e ADP, bem como pelo vermelho de rutênio, demonstrando o envolvimento do poro de transição de permeabilidade (PTP) mitocondrial e a importância do Ca²⁺. Por outro lado, os AO, OC e DC não comprometeram os parâmetros avaliados, implicando numa menor toxicidade para esses compostos. Nossos resultados sugerem que os AD e ACD, diferente do AO e das acilcarnitinas de cadeia média, prejudicam importantes funções mitocondriais em cérebro e fígado através de múltiplos mecanismos que estão possivelmente envolvidos na neuropatologia e alterações hepáticas observadas na deficiência da MCAD. Palavras-chaves: ácido decanóico, Ácido Cis-4-Decenóico, função mitocondrial