

362

**EFEITO IN VITRO DOS ÁCIDOS ISOVALÉRICO E 3-HIDROXIISOVALÉRICO SOBRE PARÂMETROS RESPIRATÓRIOS EM MITOCÔNDRIAS DE CÉREBRO DE RATOS JOVENS.**

*Alexandre Umpierrez Amaral, Giorgia de Bortoli, Gustavo da Costa Ferreira, Alexandre Solano, Alexandra Latini, Carlos Severo Dutra-Filho, Clóvis Milton Duval Wanmacher, Ângela Terezinha de Souza Wyse, Moacir Wajner (orient.) (UFRGS).*

Departamento de Bioquímica, ICBS, UFRGS, Porto Alegre - RS; Universidade Luterana do Brasil, Canoas – RS. Os ácidos isovalérico (IVA) e 3-hidroxiisovalérico (3HIVA) se acumulam em pacientes afetados pela acidemia isovalérica, um erro inato do metabolismo do catabolismo da leucina causado pela deficiência da enzima mitocondrial isovaleril-Coa desidrogenase. Pacientes afetados por essa doença sofrem de crises agudas de encefalopatia e severos sintomas neurológicos. Considerando que os mecanismos neurotóxicos na acidemia isovalérica são virtualmente desconhecidos e que a enzima deficiente se encontra na mitocôndria, o objetivo do presente estudo foi investigar o efeito in vitro do IVA (1.0 - 10 mM) e 3HIVA (5.0 - 10 mM) sobre o consumo de oxigênio em preparações mitocondriais de cérebro de ratos jovens. Glutamato/Malato (2.5 mM cada) e succinato (5.0 mM) foram usados como substratos respiratórios e em alguns experimentos digitonina foi usada para garantir a entrada do metabólito na mitocôndria. Foram avaliados os seguintes parâmetros respiratórios: estado IV, estado III, razão de controle respiratório (RCR) e razão ADP/O. Foi observado que IVA, mas não o 3HIVA, estimulou significativamente o consumo de oxigênio utilizando glutamato/malato como substrato (estado IV da respiração) e diminuiu o RCR tanto em mitocôndrias intactas como tratadas com digitonina, mantendo inalterados os demais parâmetros respiratórios. O estudo indica que o IVA compromete o metabolismo energético mitocondrial, possivelmente por agir como um desacoplador endógeno. Portanto, no caso desses achados serem extrapolados para a condição humana, pode-se presumir que um dano no metabolismo energético poderia estar envolvido na neurotoxicidade da acidemia isovalérica. (BIC).