

177

MECANISMO DE INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DA Na^+, K^+ -ATPASE DE MEMBRANA SINAPTOSSOMAL DE CÓRTEX CEREBRAL DE RATOS POR METABÓLITOS ACUMULADOS NA DOENÇA DO XAROPE DO BORDO.

Daniel R. Klein, André Wajner, Cristiane Bürger, Carlos S. Dutra-Filho, Moacir Wajner, Angela T. S. Wyse, Clovis M. D. Wannmacher. Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS.

A Doença do Xarope do Bordo (MSUD) é causada pela deficiência severa ou ausência de atividade do complexo enzimático desidrogenase dos α -cetoácidos de cadeia ramificada. A doença se caracteriza por episódios de anorexia, vômitos, cetoacidose e acúmulo dos aminoácidos de cadeia ramificada e seus cetoácidos no plasma e nos tecidos. Ocorre retardo no desenvolvimento psicomotor mas os mecanismos responsáveis pelo dano cerebral ainda são desconhecidos. A enzima Na^+, K^+ -ATPase é fundamental para o funcionamento neuronal e sua inibição parece estar relacionada com doenças neurodegenerativas. Em outro trabalho demonstramos que a Na^+, K^+ -ATPase é inibida em 20 a 40% por aminoácidos de cadeia ramificada e seus cetoácidos nas concentrações encontradas no plasma dos pacientes. No presente trabalho investigamos o mecanismo de inibição da atividade da Na^+, K^+ -ATPase de córtex cerebral de ratos pelos aminoácidos ramificados e seus cetoácidos acumulados na MSUD. Foram utilizados ratos Wistar de 30 dias de idade provenientes do Biotério do ICBS-UFRGS. Os ratos foram decapitados sem anestesia e o córtex dissecado sobre gelo. As membranas plasmáticas sinápticas foram preparadas por gradiente descontínuo de sacarose de acordo com Jones e Matus (1974) e a atividade da Na^+, K^+ -ATPase foi medida pelo método de Tsakiris e Deliconstantinos (1983). Foram realizados testes cinéticos de acordo com Lineweaver e Burk e Chevillard et al (1993). Os resultados foram submetidos à ANOVA de uma via. Os testes cinéticos indicaram que todos os compostos testados inibiram a atividade da Na^+, K^+ -ATPase por competição em um mesmo sítio de ligação na enzima e que a alanina previne a inibição da enzima pelos demais compostos, abrindo perspectivas terapêuticas (FINEP, CNPq, FAPERGS, PROPESQ/UFRGS)