

A doença do xarope do bordo (DXB) é um distúrbio neurometabólico causado pela deficiência na atividade do complexo da desidrogenase dos α -cetoácidos de cadeia ramificada. Os pacientes afetados apresentam sintomas neurológicos severos, tais como coma e convulsões, bem como edema e atrofia cerebral. Os compostos que se acumulam em maiores concentrações na DXB são a leucina (Leu), o ácido α -cetoisocapróico (CIC) e o ácido α -hidroxiisovalérico (HIV). Considerando que os mecanismos neurotóxicos na DXB não estão completamente esclarecidos, o objetivo do presente estudo foi investigar o efeito *in vitro* do CIC, HIV e Leu sobre diferentes parâmetros da função mitocondrial em cérebro de ratos jovens. Foram analisados os parâmetros respiratórios estados 3 e 4 da respiração mitocondrial, a razão de controle respiratório (RCR) e a razão ADP/O, além do potencial de membrana ($\Delta\Psi_m$) e o conteúdo de NAD(P)H mitocondrial. Os experimentos realizaram-se na presença de 1 mM e 5 mM de CIC, HIV ou Leu e os substratos respiratórios utilizados foram glutamato/malato, succinato e α -cetogluturato. Verificamos que o CIC aumentou o estado 4 e diminuiu o RCR com todos os substratos utilizados. Observamos também que o CIC e a Leu diminuíram o estado 3 quando foi utilizado α -cetogluturato como substrato. Além disso, o CIC provocou uma redução na razão ADP/O e uma diminuição nos níveis de NAD(P)H mitocondrial utilizando glutamato/malato ou α -cetogluturato como substratos. Finalmente, o CIC e a Leu causaram uma pequena redução no $\Delta\Psi_m$ quando α -cetogluturato foi o substrato, enquanto que o HIV não alterou nenhum parâmetro testado. Nossos resultados indicam que o CIC, seguido da Leu, os compostos que mais se acumulam na DXB, alteram a homeostase mitocondrial em cérebro de ratos.

Apoio financeiro: CNPq, PROPESq/UFRGS, FAPERGS, PRONEX, FINEP Rede Instituto Brasileiro de Neurociência (IBN-Net) # 01.06.0842-00, INCT-EN.