

432

**O ÁCIDO A-CETOISOCAPRÓICO ALTERA PARÂMETROS RESPIRATÓRIOS EM PREPARAÇÕES MITOCONDRIAS DE CÉREBRO DE RATOS JOVENS: RELEVÂNCIA PARA A DOENÇA DO XAROPE DO BORDO.** *Alexandre Umpierrez Amaral, Guilhian Leipnitz,*

*César Augusto João Ribeiro, Gustavo da Costa Ferreira, Bianca Seminotti, Carolina Gonçalves Fernandes, Carlos Severo Dutra Filho, Moacir Wajner (orient.) (UFRGS).*

Departamento de Bioquímica, ICBS, UFRGS, RS, Brasil; Serviço de Genética Médica, HCPA, RS, Brasil. A Doença do Xarope do Bordo (DXB) é uma desordem neurometabólica causada pela deficiência na atividade do complexo da desidrogenase dos  $\alpha$ -cetoácidos de cadeia ramificada. Os metabólitos que se acumulam em maior concentração na DXB são a leucina, o ácido  $\alpha$ -cetoisocapróico (CIC) e o ácido  $\alpha$ -hidroxiisovalérico (HIV). Considerando que os mecanismos neurotóxicos na DXB são muito pouco conhecidos, o objetivo do presente trabalho foi investigar o efeito *in vitro* da leucina, CIC e HIV sobre parâmetros respiratórios medidos através do consumo de oxigênio em preparações mitocondriais de cérebro de ratos jovens. Os parâmetros respiratórios analisados foram o estado III (fosforilante), o estado IV (não-fosforilante) e o RCR (razão de controle respiratório), os quais foram medidos na presença de 1 mM e 5 mM de leucina, CIC e HIV utilizando-se o eletrodo de Clark para determinar o consumo de oxigênio. Glutamato/malato (2, 5 mM cada), succinato (5 mM) e  $\alpha$ -cetogluturato (5 mM) foram utilizados como substratos respiratórios. Observamos que o CIC estimulou significativamente a respiração mitocondrial no estado IV e diminuiu o RCR, sem alterar o estado III, quando o consumo de oxigênio foi estimulado por glutamato/malato ou succinato. Quando  $\alpha$ -cetogluturato foi utilizado como substrato, além dos mesmos efeitos apresentados anteriormente, o estado III também foi inibido pelo CIC. A leucina e o HIV não alteraram nenhum parâmetro respiratório testado, com a utilização de glutamato/malato e succinato como substratos. Tais resultados sugerem que o CIC poderia atuar como um desacoplador da fosforilação oxidativa alterando a homeostase celular e que a respiração mitocondrial é comprometida por esse metabólito. (BIC).