

## **Metabólitos Acumulados na Acidemia Propiônica Comprometem a Homeostase Bioenergética e do Cálcio em Preparações Mitocondriais de Coração de Ratos**

**Marianna Coelho Mendes, Ana Cristina Roginski, Cristiane Cecatto, Alexandre Umpierrez Amaral, Moacir Wajner (Orientador)**

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Universidade Regional Integrada – Campus Erechim; Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

marianna.coelhom@gmail.com, mwajner@ufrgs.br

Acidemia propiônica é um erro inato do metabolismo causado por uma deficiência da enzima propionil-CoA carboxilase. Os pacientes afetados caracterizam-se bioquimicamente pelo acúmulo predominante de ácido propiônico (PA) nos líquidos biológicos e clinicamente por encefalopatia grave e cardiomiopatia. O ácido maleico (MA) derivado do PA também é encontrado em altas concentrações na urina dos pacientes afetados. Considerando que os mecanismos responsáveis pela cardiomiopatia na acidemia propiônica não estão completamente entendidos, o presente estudo investigou os efeitos do PA e do MA (0,1-5 mM) sobre importantes funções mitocondriais. Potencial de membrana mitocondrial ( $\Delta\Psi_m$ ), conteúdo de NAD(P)H, capacidade de retenção de  $Ca^{2+}$  e produção de peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) foram avaliados usando preparações mitocondriais de coração de ratos jovens energizadas por piruvato mais malato (PM) ou  $\alpha$ -cetoglutarato ( $\alpha$ -KG), na presença ou ausência de  $Ca^{2+}$  exógeno (30  $\mu$ M). O MA reduziu acentuadamente o  $\Delta\Psi_m$ , conteúdo de NAD(P)H e capacidade de retenção de  $Ca^{2+}$  em mitocôndrias suplementadas com  $Ca^{2+}$  utilizando PM como substratos energéticos. Estes efeitos foram significativamente menores na presença de ciclosporina A (CsA), indicando o envolvimento da abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial (mPT). Os efeitos induzidos pelo MA foram ainda mais intensos em mitocôndrias respirando com  $\alpha$ -KG, embora não tenham sido prevenidos por CsA. Além disso, o PA provocou uma moderada redução no  $\Delta\Psi_m$  e no conteúdo de NAD(P)H em mitocôndrias na presença  $Ca^{2+}$  e utilizando  $\alpha$ -KG como substrato, quando comparado ao MA, e não alterou a capacidade de retenção de  $Ca^{2+}$ . Por fim, verificamos que o MA e o PA não induziram a produção de  $H_2O_2$  independentemente do substrato respiratório utilizado, descartando o envolvimento do estresse oxidativo nos efeitos observados. Os dados presentes indicam que o MA, além do PA em menor grau, comprometem a homeostase bioenergética mitocondrial e do cálcio no coração. Pode-se, portanto, presumir que uma disfunção mitocondrial provocada pelos metabólitos acumulados na acidemia propiônica possa contribuir para a cardiomiopatia que frequentemente acomete os pacientes.

**Palavras-chave.** Erros Inatos do Metabolismo; Acidemia Propiônica; Bioenergética

Financiamento/Apoio: CNPq, PROPESq/UFRGS, FAPERGS, CAPES.