A disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo estão fortemente relacionados com a fisiopatologia da doença de Parkinson (DP). Embora as células proliferativas da linhagem de neuroblastoma humano SH-SY5Y sejam amplamente utilizadas como modelo de estudo da DP, as células diferenciadas desta linhagem podem representar um modelo fisiológico mais adequado para o estudo desta doença. O objetivo do estudo foi avaliar as diferenças entre células proliferativas e diferenciadas desta linhagem em um modelo de DP induzido por 6-hidroxidopamina (6-OHDA), tendo como foco do estudo a disfunção mitocondrial. As células proliferativas foram cultivadas em meio DMEM/F12 suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB). A diferenciação foi induzida através de um tratamento por 4, 7 e 10 dias com ácido retinóico (10 μM) em meio de cultivo com 1% de SFB. Este tratamento induziu mudanças morfológicas (presença de neuritos) e bioquímicas (expressão de marcadores de diferenciação neuronal: TH, ENS, NeuN e Nestina). A citotoxicidade (GI50) da 6-OHDA foi determinada pelo ensaio MTT, variando entre as células proliferativas e diferenciadas. A disfunção mitocondrial causada pela 6-OHDA foi determinada pela perda do potencial de membrana mitocondrial, usando a sonda JC-1. Uma vez iniciada a despolarização, as mitocôndrias foram isoladas e o estudo das proteínas mitocondriais (proteoma) e os alvos de oxidação (redox-proteoma) foram realizados. Nossos resultados demonstraram que as duas linhagens possuem diferenças na suscetibilidade a 6-OHDA, podendo estar relacionado com as diferenças na composição protéica e dos alvos de oxidação mitocondriais. Nossos dados suportam o uso de células diferenciadas da linhagem de neuroblastoma humano SH-SY5Y como melhor modelo para o estudo dos mecanismos moleculares relacionados a DP (CNPq Universal 476114/2008-0).